

**Universidade de Lisboa**  
**Faculdade de Farmácia**



# **Necessidades de Formulações Individualizadas**

**Beatriz Santos Rodrigues da Branca**

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2018-2019**

**Universidade de Lisboa**  
**Faculdade de Farmácia**



# **Necessidades de Formulações Individualizadas**

**Beatriz Santos Rodrigues da Branca**

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas  
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

**Orientador(a):** Professora Doutora Helena Margarida Ribeiro,  
Professora Associada da FFULisboa

**2018-2019**

## Resumo

Apesar de a preparação de medicamentos manipulados (MM) ser a atividade original desenvolvida pelos Farmacêuticos, acabou por ser um pouco abandonada com a introdução da industrialização no setor farmacêutico em meados do século passado. Contudo, a Indústria Farmacêutica não conseguiu ainda cobrir todas as necessidades terapêuticas existentes, tomando os medicamentos manipulados um papel de destaque no que concerne ao tratamento de determinadas patologias e especificidades de alguns grupos. Entre estes está a Pediatria, para a qual muitas vezes não existem especialidades farmacêuticas e doses adequadas, devido à dificuldade na realização de ensaios clínicos; a Geriatria, cujos indivíduos apresentam diversas vezes co-morbilidades, necessitando de ajustes na dose, e muitas vezes, também na via de administração; e os indivíduos portadores de doenças raras, carecendo de medicamentos órfãos, que por sua vez não representam um grande interesse para a Indústria Farmacêutica. Também em áreas como a Dermatologia, Oftalmologia e Oncologia, a produção de medicamentos manipulados é imprescindível e fundamental, permitindo a produção de formulações individualizadas de acordo com as necessidades específicas de cada doente/utente.

Os medicamentos manipulados permitem personalizar dosagens e formas farmacêuticas, bem como mascarar características organoléticas desfavoráveis ou substituir um excipiente para o qual o indivíduo apresente intolerância. Podem também criar-se formas farmacêuticas contendo associações de substâncias ativas (“polypill”), o que é particularmente útil em doentes polimedicados. Os MM continuam assim a apresentar-se como uma ferramenta muito importante no que à individualização da terapêutica se refere.

Recentemente, têm sido desenvolvidas novas tecnologias que permitem a individualização da medicação, como a impressão tridimensional (3D) de medicamentos, que possibilita a produção de formas sólidas de diversas dimensões e geometrias, e a medicina personalizada, cujo objetivo é utilizar o perfil molecular e genético do indivíduo para obter um melhor desempenho no tratamento medicamentoso. Estas áreas encontram-se ainda em desenvolvimento, mas já demonstraram um grande potencial na personalização da terapêutica, requerendo agora de incentivos por parte das entidades reguladoras e dos governos.

**Palavras-chave:** formulações individualizadas, medicamentos manipulados, medicina personalizada.

## Abstract

Although the preparation of compounded medicines was the original activity developed by pharmacists, it was somewhat abandoned with the industrialization in the pharmaceutical sector in the middle of the last century. However, the Pharmaceutical Industry has not been able to cover all the existing therapeutic needs yet and compounding has taken a leading role in the treatment of certain pathologies and specificities of some groups. Among them is Pediatrics, for which usually there is no adequate pharmaceutical forms and dosages, due to the difficulty in conducting clinical trials; Geriatrics, whose individuals often present co-morbidities, which require dose adjustments and often changes in the route of administration; and individuals with rare diseases, lacking new orphan drugs, which in turn are not of great interest to the Pharmaceutical Industry. Also in areas such as Dermatology, Ophthalmology and Oncology, the production of compounded medicines is a necessary and essential resource, allowing the production of individualized formulations according to the specific needs of each patient/person.

Compounded medicines allow us to customize dosages and pharmaceutical forms, as well as to mask unfavorable organoleptic characteristics or to substitute an excipient for which the person is intolerant. Pharmaceutical forms containing drugs' combinations ("polypill") may also be created, which is particularly useful in polymedicated patients. Compounded medicines thus continue to present themselves as a very important tool regarding the individualization of therapy.

Recently, new technologies that allow the individualization and customization of medication have been developed, such as the *three-dimensional (3D) printing* of medicines, which enables the production of several solid pharmaceutical forms, presenting different dimensions and geometries, and *personalized medicine*, which aims to use the molecular and genetic profile of an individual to perform a better drug treatment, by choosing the appropriate medicines. These areas are still under development, but have already shown great potential in customizing therapy and now require incentives from regulators and governments.

**Keywords:** individualized formulations, compounded medicines, personalized medicine.

## Agradecimentos

Não seria justo iniciar esta monografia sem deixar um agradecimento a todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para que a mesma fosse possível.

Em primeiro lugar, deixo o meu profundo “obrigada” à Professora Doutora Helena Margarida Ribeiro, não apenas pelos ensinamentos que deixou no meu percurso académico, mas também por, depois de uma UC de Projeto III, ter confiado em mim para desenvolver mais um trabalho sob a sua orientação. Estendo o meu agradecimento à Professora Doutora Joana Marto, que paralelamente me acompanhou nestas aventuras da Investigação em Tecnologia Farmacêutica, bem como a todos os docentes desta Instituição que me deram bases para o desenvolvimento desta Monografia. Agradeço ainda o acolhimento prestado por toda a comunidade académica ao longo destes cinco anos de luta e dedicação.

Deixo também um agradecimento a todos os Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central – Hospital Santo António dos Capuchos, por me terem feito sentir como parte integrante da equipa durante os dois meses de estágio, bem como pelos ensinamentos transmitidos e pela minha nova visão da Farmácia Hospitalar, algo que não teria sido possível com outro tipo de receção.

Agradecimento igual deixo à equipa da Farmácia Perdigão, por toda a simpatia e disponibilidade demonstradas ao longo do meu percurso académico. Um “obrigada” por me terem demonstrado que a Farmácia Comunitária é realmente “um mundo”, e por contribuírem para que o papel do Farmacêutico seja elevado na comunidade.

Não poderia também deixar de agradecer àqueles que me acompanharam durante estes cinco anos, porque são amigos que transportarei para a vida. À Ana Patrícia, à Beatriz, à Margarida, à Alexandra e à Mariana, um abraço apertado e o grande desejo de que a vida vos sorria sempre. Aos meus amigos das Caldas da Rainha, obrigada por me fazerem sentir que a distância nada mudou.

Por fim, o agradecimento mais importante: à minha família. Àqueles que estiveram lá sempre a segurar o barco. À minha mãe, a pessoa mais lutadora que conheço, e que sempre me impulsionou a ser o que quisesse. À minha irmã, a luz dos meus olhos, por todo o carinho quando eu mais precisei. Às minhas avós, por entenderem todas as ausências. Aos meus tios e primos, por serem a minha segunda casa. Em especial ao Eduardo, por trazer uma nova energia à minha vida. Ao meu pai, por ter estado sempre lá em cima a olhar por mim. Todos os agradecimentos possíveis nunca serão suficientes.

Obrigada.

*“Para ser grande, sê inteiro: nada  
Teu exagera ou exclui.  
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és  
No mínimo que fazes.  
Assim em cada lago a lua toda  
Brilha, porque alta vive.”*

Ricardo Reis  
Fernando Pessoa

## Índice

<b>Resumo .....</b>	<b>3</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>4</b>
<b>Agradecimentos .....</b>	<b>5</b>
<b>Índice de Figuras .....</b>	<b>9</b>
<b>Índice de Tabelas .....</b>	<b>10</b>
<b>Lista de abreviaturas, siglas e símbolos .....</b>	<b>11</b>
<b>Introdução .....</b>	<b>12</b>
<b>1. Medicamentos manipulados .....</b>	<b>14</b>
<b>1.1. Prescrição, preparação e dispensa de medicamentos manipulados .....</b>	<b>14</b>
<b>1.1.1. Descondicionamento de especialidades farmacêuticas .....</b>	<b>16</b>
<b>1.1.2. Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em Farmácia Comunitária e Hospitalar .....</b>	<b>16</b>
<b>1.1.2.1. Pessoal .....</b>	<b>16</b>
<b>1.1.2.2. Instalações e equipamentos .....</b>	<b>17</b>
<b>1.1.2.3. Documentação .....</b>	<b>18</b>
<b>1.1.2.4. Matérias-primas .....</b>	<b>19</b>
<b>1.1.2.5. Material de embalagem .....</b>	<b>20</b>
<b>1.1.2.6. Manipulação .....</b>	<b>20</b>
<b>1.1.2.7. Controlo de qualidade .....</b>	<b>21</b>
<b>1.1.2.8. Rotulagem .....</b>	<b>22</b>
<b>1.1.3. Preço e comparticipação de medicamentos manipulados .....</b>	<b>23</b>
<b>1.1.3.1. Preço .....</b>	<b>23</b>
<b>1.1.3.2. Comparticipação .....</b>	<b>24</b>
<b>1.1.4. Perspetiva da produção de medicamentos manipulados em Farmácia Comunitária e em Farmácia Hospitalar .....</b>	<b>25</b>
<b>1.1.4.1. Farmácia Comunitária .....</b>	<b>25</b>
<b>1.1.4.2. Farmácia Hospitalar .....</b>	<b>26</b>
<b>1.1.5. Produção de medicamentos manipulados em áreas específicas .....</b>	<b>28</b>
<b>1.1.5.1. Produção de medicamentos manipulados em Pediatria .....</b>	<b>29</b>
<b>1.1.5.2. Produção de medicamentos manipulados em Geriatria .....</b>	<b>33</b>
<b>1.1.5.3. Produção de medicamentos manipulados para Doenças Raras .....</b>	<b>35</b>
<b>1.1.5.4. Produção de medicamentos manipulados em Dermatologia .....</b>	<b>37</b>
<b>1.1.5.5. Produção de medicamentos manipulados em Oftalmologia .....</b>	<b>38</b>
<b>1.1.5.6. Produção de medicamentos manipulados em Oncologia .....</b>	<b>41</b>

<b>1.1.6. Principais vantagens e inconvenientes da produção de medicamentos manipulados .....</b>	<b>43</b>
<b>2. Novas abordagens à Formulação Individualizada .....</b>	<b>46</b>
<b>2.1. Impressão tridimensional (3D) de medicamentos .....</b>	<b>46</b>
<b>2.2. Medicina personalizada .....</b>	<b>50</b>
<b>Conclusão .....</b>	<b>54</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>55</b>
<b>Anexos .....</b>	<b>61</b>
<b>Anexo I – Exemplo de Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados (retirada do Formulário Galénico Português) – Suspensão Oral de Trimetoprim a 1% (m/V) (14) ..</b>	<b>61</b>
<b>Anexo II – Cálculo do valor dos honorários para cada forma farmacêutica (20).....</b>	<b>68</b>
<b>Anexo III – Medicamentos manipulados comparticipados pelo Serviço Nacional de Saúde, que constam no Despacho n.º 18694/2010, de 18 de novembro (21) .....</b>	<b>70</b>
<b>Anexo IV – Vantagens e desvantagens das principais técnicas de impressão 3D de medicamentos (76).....</b>	<b>74</b>



## Índice de Figuras

<b>Figura 1</b> .....	17
<i>Exemplo de um laboratório para a preparação de medicamentos manipulados</i>	
<b>Figura 2</b> .....	18
<i>Exemplo de produção de medicamentos manipulados em condições de esterilidade</i>	
<b>Figura 3</b> .....	31
<i>Opções disponíveis para a administração oral de medicamentos em crianças com dificuldade de deglutição de comprimidos e cápsulas</i>	
<b>Figura 4</b> .....	41
<i>Esquema de funcionamento de uma câmara de fluxo laminar vertical</i>	
<b>Figura 5</b> .....	42
<i>Exemplo de preparação de citotóxicos em câmara de fluxo laminar vertical (CFLV)</i>	
<b>Figura 6</b> .....	42
<i>Classificação de ambientes de assepsia – zonas limpas</i>	
<b>Figura 7</b> .....	47
<i>Individualização na impressão 3D de formas farmacêuticas</i>	
<b>Figura 8</b> .....	49
<i>Mecanismo das várias técnicas de impressão 3D de medicamentos</i>	
<b>Figura 9</b> .....	49
<i>Exemplos de formas farmacêuticas produzidas pelas técnicas de impressão 3D</i>	
<b>Figura 10</b> .....	51
<i>Abordagem da medicina personalizada</i>	
<b>Figura 11</b> .....	52
<i>Passos para implementação da medicina personalizada</i>	

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1</b> .....	15
<i>Substâncias proibidas em medicamentos manipulados, isoladamente ou em associação</i>	
<b>Tabela 2</b> .....	22
<i>Ensaio que devem ser realizados como Controlo de Qualidade em manipulados</i>	
<b>Tabela 3</b> .....	29
<i>Classificações da população pediátrica adotadas pela FDA e pela EMA</i>	
<b>Tabela 4</b> .....	32
<i>Exemplos de substâncias ativas cujas preparações líquidas para uso oral em Pediatria não se encontram disponíveis no mercado português</i>	
<b>Tabela 5</b> .....	40
<i>Exemplos de medicamentos manipulados na área de Oftalmologia</i>	
<b>Tabela 6</b> .....	48
<i>Principais técnicas de impressão 3D de medicamentos</i>	
<b>Tabela 7 (Anexo III)</b> .....	70
<i>Medicamentos manipulados comparticipados pelo SNS</i>	
<b>Tabela 8 (Anexo III)</b> .....	74
<i>Vantagens e desvantagens das principais técnicas de impressão 3D de medicamentos</i>	

## Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

**3D:** Tridimensional

**AIM:** Autorização de Introdução no Mercado

**ANF:** Associação Nacional das Farmácias

**CFLV:** Câmara de Fluxo Laminar Vertical

**CHULC:** Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central

**DT:** Diretor Técnico

**EMA:** European Medicines Agency (*Agência Europeia do Medicamento*)

**EPI:** Equipamento de Proteção Individual

**FDA:** Food and Drug Administration

**FC:** Farmácia Comunitária

**FGP:** Formulário Galénico Português

**FH:** Farmácia Hospitalar

**FP:** Farmacopeia Portuguesa

**FSA:** “fac secundum artem”

**HEPA:** High Efficiency Particulate Arrestance

**I&D:** Investigação e Desenvolvimento

**IF:** Indústria Farmacêutica

**IV:** Intravenosa

**MM:** Medicamentos manipulados

**NIOSH:** National Institute for Occupational Safety and Health

**SA:** Substância Ativa

**SFH:** Serviços Farmacêuticos Hospitalares

**SIDA:** Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

**SNS:** Serviço Nacional de Saúde

**UE:** União Europeia

**UPC:** Unidade de Preparação de Citotóxicos

**UV:** Ultravioleta

## Introdução

De acordo com o artigo 3º, alínea 1dd), do Estatuto do Medicamento, Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, cuja versão mais recente é o Decreto-Lei n.º 26/2018, de 24 de abril, um *medicamento* é definido como “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”. (1)

O Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril, que regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados, define *Medicamento manipulado* como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”. *Fórmula magistral* encontra-se definida como “o medicamento preparado em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares segundo receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina”, sendo um *Preparado oficial* “qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário, em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço”. (2–4)

Analisando a história do medicamento, pode depreender-se uma clara evolução a nível científico e tecnológico que veio alterando sucessivamente a prática farmacêutica e, consequentemente, a produção de medicamentos. A prática farmacêutica propriamente dita tem o seu início aproximadamente em 1900, no âmbito da farmácia oficial (“boticários”), em que a produção de medicamentos manipulados representava a principal fatia do trabalho realizado nas Farmácias. A preparação destes medicamentos fazia-se “*secundum artem*” (FSA), ou seja, de acordo com a arte, e beneficiava o doente, que obtinha deste modo a preparação correta e necessária para o seu problema específico. (5–8)

A partir dos anos 1950, inicia-se a produção de medicamentos em larga escala pela Indústria Farmacêutica, o que, paralelamente à introdução da necessidade de prescrição médica para a maioria das substâncias ativas, limitou a produção de medicamentos manipulados (MM) pelos Farmacêuticos nas Farmácias de Oficina, pois passaram a ser dispensados os medicamentos provenientes da IF. O Farmacêutico acaba, com o passar do tempo, por ocupar

uma posição mais clínica na Farmácia de Oficina, centrada no doente e não apenas no medicamento. (5,8,9)

No entanto, a Indústria Farmacêutica não tem capacidade de adaptação ou apresenta pouco interesse em alguns casos específicos, sejam eles na área da Pediatria, em que muitas vezes não se realizam estudos, adaptação de formas farmacêuticas, ou não se verifica adaptação de doses à reduzida superfície corporal; na área da Geriatria, cujos indivíduos poderão apresentar certas comorbilidades que limitem a administração de alguns medicamentos; na área de doenças raras, que necessitem dos chamados “medicamentos órfãos”, que urgem de investigação adequada; ou ainda mesmo em patologias específicas nas áreas de dermatologia ou oftalmologia, por exemplo. Assim, a produção de medicamentos manipulados, seja em Farmácia Comunitária ou em Farmácia Hospitalar, é ainda um meio necessário para suprir todas estas lacunas terapêuticas da IF, apresentando-se como a melhor solução para a obtenção da resposta terapêutica ajustada às necessidades de um doente em particular, de acordo com o seu perfil fisiopatológico. (4,10–13)

A publicação da 1ª edição do Formulário Galénico Português (FGP), em 2001, veio contribuir significativamente para a padronização e uniformização dos medicamentos preparados em Farmácia Comunitária e nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares, contribuindo também para a sua qualidade. Este visa constituir um instrumento efetivo de apoio à prescrição, preparação e dispensa de MM, tendo sofrido algumas atualizações desde a sua publicação. (14)

O trabalho desenvolvido nesta Monografia visa abordar as necessidades atuais de formulações individualizadas, o panorama da produção de medicamentos manipulados ao nível da Farmácia Comunitária e da Farmácia Hospitalar, o enquadramento legal e estratégia de participação dos mesmos, introduzindo também novas estratégias de individualização da terapêutica, como a utilização de impressoras 3D para a produção de determinadas formas farmacêuticas sólidas e o novo paradigma da *medicina personalizada*.

## 1. Medicamentos manipulados

### 1.1. Prescrição, preparação e dispensa de medicamentos manipulados

Os medicamentos manipulados, como visto anteriormente, podem ser classificados como *Fórmulas Magistrais* (quando são preparados segundo uma receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina) ou *Preparados Oficiais* (quando o medicamento é preparado segundo indicações compendiais, de uma Farmacopeia ou Formulário). Ao prescrever uma Fórmula Magistral, o Médico deverá certificar-se da segurança e eficácia da mesma, verificando a possibilidade de existência de interações que coloquem em causa a ação do medicamento ou a segurança do doente. O Farmacêutico partilha desta responsabilidade de verificar a segurança do medicamento manipulado, ao prepará-lo. Quaisquer dúvidas relativamente às condições de prescrição, formulação e interpretação de uma Fórmula Magistral devem ser esclarecidas diretamente entre o Farmacêutico e o Médico prescritor. (2,3,15)

Aquando da prescrição de uma Fórmula Magistral, o Médico deverá ter em atenção que na preparação de medicamentos manipulados só poderão ser utilizadas matérias-primas inscritas na Farmacopeia Portuguesa, nas Farmacopeias de outros Estados Partes na Convenção Relativa à Elaboração de uma Farmacopeia Europeia ou na documentação científica publicada, e desde que os medicamentos que as contenham não hajam sido objeto de qualquer decisão de suspensão ou revogação da respetiva autorização, adotada por uma autoridade competente para o efeito. (3,15)

Por outro lado, por razões de proteção de saúde pública, o Conselho Diretivo do INFARMED define por Deliberação o conjunto de substâncias cuja utilização na preparação e prescrição de medicamentos manipulados não é permitida. A lista, inscrita na Deliberação 1985/2015, de 17 de setembro aponta algumas restrições na prescrição e na preparação de medicamentos manipulados, não podendo ser utilizados:

- a. Extratos de órgãos de animais;
- b. Substâncias ativas em dosagens superiores às autorizadas para medicamentos de uso humano, quando o medicamento manipulado se destine a uso sistémico;
- c. Isoladamente ou em associação, as substâncias apresentadas na *Tabela 1*.

*Tabela 1 – Substâncias proibidas em medicamentos manipulados, isoladamente ou em associação*

Anfepramona	Benzefetamina	Sec-butabarbital
Clobenzorex	Etilanfetamina	Fenbutrazato
Fencanfamina	Fenfluramina e Dexfenfluramina	Fenproporex
Flunitrazepam	Fluoxetina	Lefetamina
Levotiroxina e similares terapêuticos	Mefenorex	Norpseudoefedrina

**Nota:** Exceção – levotiroxina e similares terapêuticos – é autorizada a sua prescrição e utilização em manipulados apenas em meio hospitalar e caso não exista uma dosagem apropriada aprovada para utilização pediátrica.

- d. Outras substâncias ativas contidas em medicamentos que, por razões de saúde pública, sejam objeto de suspensão ou revogação da respetiva AIM. (3,15,16)

Ao preparar um medicamento manipulado, o Farmacêutico deverá assegurar-se da qualidade da preparação, tendo em vista as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados, em Farmácia de Oficina e em Farmácia Hospitalar. Aquando da dispensa de um manipulado, o Farmacêutico deverá garantir que são fornecidas ao utente todas as informações relevantes, nomeadamente no que concerne ao modo de utilização, à posologia, às condições de conservação e ao prazo de validade. (9,11)

Com a finalidade de fornecer aos Farmacêuticos um departamento especializado em Tecnologia Farmacêutica, que os ajudasse na preparação e dispensa de MM, a ANF criou, em 1999, o Centro Tecnológico do Medicamento (CETMED). Em 2001, o CETMED procedeu à publicação do primeiro Formulário Galénico Português, já atualizado em 2005 (1ª adenda) e em 2007 (2ª adenda). O FGP inclui a legislação aplicável na área dos MM e monografias completas de medicamentos destinados a serem preparados em FC e nos SFH, de forma padronizada e em conformidade com os padrões de qualidade exigidos pelas boas práticas de manipulação. Contempla ainda as fichas de preparação e os folhetos informativos das diversas preparações nele apresentadas. Podemos considerar o FGP um documento dinâmico, pois existe sempre a possibilidade de atualização, o que se veio a revelar ainda mais simples com o desenvolvimento tecnológico desde a sua publicação. Assim, o FGP tornou-se no documento-chave na preparação de MM em Portugal (nomeadamente Preparados Oficiais). (14)

### **1.1.1. Descondicionamento de especialidades farmacêuticas**

O descondicionamento de especialidades farmacêuticas com o fim de as incorporar em medicamentos manipulados é um ato de exceção, apenas podendo ser realizado se não existir no mercado especialidade farmacêutica com igual dosagem ou apresentada sob a forma farmacêutica pretendida e apenas nos seguintes casos:

- a. Manipulados destinados a aplicação cutânea;
- b. Manipulados destinados à Pediatria (adequação de uma dose);
- c. Manipulados destinados a grupos de doentes em que as condições de administração ou de farmacocinética se encontrem alteradas (ex.: população geriátrica). (2,4)

### **1.1.2. Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em Farmácia Comunitária e Hospitalar**

A Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em Farmácia Comunitária e Hospitalar, constando esta informação também no Formulário Galénico Português. Estas normas incidem sobre oito vertentes: pessoal, instalações e equipamentos, documentação, matérias-primas, materiais de embalagem, manipulação, controlo de qualidade e rotulagem. (3,14,17)

#### **1.1.2.1. Pessoal**

As normas relativas ao Pessoal estabelecem as funções e regras a seguir pelo mesmo aquando da preparação de manipulados. A manipulação só pode ser realizada pelo Farmacêutico Diretor Técnico, que detém a responsabilidade sobre todas as preparações que se realizem na Farmácia Comunitária ou nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares. As preparações poderão ser realizadas por outro profissional, sob a supervisão e controlo do Farmacêutico Diretor Técnico ou de um Farmacêutico Substituto, quando estas tarefas lhe forem delegadas. Todas as operações de preparação e de controlo deverão ser realizadas por pessoal com formação e experiência adequadas. (17)

Competem ainda ao Farmacêutico Diretor Técnico funções como: seleção do pessoal, avaliação da sua competência técnica e experiência; promoção da formação e reciclagem periódica das pessoas que intervêm na preparação e controlo; estabelecimento de normas básicas de higiene do pessoal. (17)



### 1.1.2.2. Instalações e equipamentos

É importante que as instalações e os equipamentos destinados à preparação de medicamentos manipulados se encontrem adequados e prontos a utilizar. As operações de preparação, acondicionamento, rotulagem e controlo deverão efetuar-se num espaço concebido para o efeito e localizado no interior da Farmácia ou dos SFH – designado *laboratório*. Este deverá apresentar área suficiente para se evitar riscos de contaminação durante as operações de preparação, devendo também ser convenientemente iluminado e ventilado (temperatura e humidade adequadas), apresentando superfícies de fácil limpeza. (17)

Os equipamentos deverão ser facilmente laváveis, desinfetáveis e esterilizáveis, de forma a que as superfícies que contactam com os produtos não afetem a sua qualidade. Os materiais e equipamentos devem manter-se limpos e em bom estado de funcionamento, evitando contaminações cruzadas. Os aparelhos de medida deverão ser periodicamente controlados e calibrados (efetuando-se o registo), a fim de assegurar a exatidão. As instalações e os equipamentos devem adequar-se às formas farmacêuticas, à natureza dos produtos e à dimensão dos lotes preparados, podendo o Conselho de Administração do INFARMED, quando necessário, estabelecer requisitos especiais quanto a instalações e a listas de equipamentos adicionais de existência obrigatória. (17)

Nas *Figuras 1 e 2*, é possível observar diferentes instalações utilizadas para a preparação de MM (laboratório e zona estéril).



**Figura 1:** Exemplo de um laboratório para a preparação de medicamentos manipulados (18)



*Figura 2: Exemplo de produção de medicamentos manipulados em condições de esterilidade (19)*

### 1.1.2.3. Documentação

Os documentos são parte do sistema de garantia da qualidade dos medicamentos manipulados, tendo como objetivos: estabelecer procedimentos gerais e específicos; registar dados referentes à preparação e controlo, permitindo a avaliação da qualidade dos medicamentos preparados; reconstituir o histórico de cada preparação. A documentação deverá ser elaborada pelo Farmacêutico DT ou sob sua supervisão, assinada e datada por si, validando todas as alterações. Os documentos são arquivados na Farmácia durante um prazo mínimo de três anos. Deverão existir, no mínimo, os seguintes documentos: (17)

- a. Registos dos controlos e calibrações dos aparelhos de medida;
- b. Registos dos seguintes dados na ficha de preparação do manipulado:
  - Denominação do medicamento manipulado;
  - Nome e morada do doente, no caso de se tratar de uma fórmula magistral ou de uma preparação efetuada e dispensada por iniciativa do farmacêutico para um doente determinado;
  - Nome do prescriptor (caso exista);
  - Número de lote atribuído ao medicamento preparado;
  - Composição do medicamento, indicando as matérias-primas e as respetivas quantidades usadas, bem como os números de lote;
  - Descrição do modo de preparação;

- Registo dos resultados dos controlos efetuados;
  - Descrição do acondicionamento;
  - Rubrica e data de quem preparou e de quem supervisionou a preparação;
- c. Arquivo dos boletins de análise de todas as matérias-primas, referindo, para cada uma, o respetivo fornecedor. (17)

Encontra-se em anexo no final desta Monografia um modelo de ficha de preparação de medicamentos manipulados, de acordo com o publicado no FGP (**Anexo I**).

#### **1.1.2.4. Matérias-primas**

As matérias-primas a usar na preparação de manipulados devem satisfazer as exigências da monografia respetiva, e deverão, preferencialmente, ser adquiridas a fornecedores devidamente autorizados pelo INFARMED, fazendo-se acompanhar de um boletim de análise. Caso não sejam adquiridas a um fornecedor autorizado pelo INFARMED, deverão ser sujeitas a análise em laboratório idóneo, que emitirá o respetivo boletim de análise, incluindo a indicação do número do lote da matéria-prima a que se refere. (17)

O Farmacêutico deve assegurar-se da qualidade das matérias-primas. No ato de receção das mesmas, deverá proceder-se à verificação do boletim de análise quanto à sua concordância com a monografia respetiva, e também quanto à concordância com a matéria-prima encomendada. Deverá ainda verificar-se a embalagem quanto à sua integridade e quanto à satisfação das condições de higiene e das exigências de conservação estabelecidas para a matéria-prima em causa. (4,17)

Todas as embalagens originais, bem como as especiais para as quais a matéria-prima foi transferida, devem conter um rótulo que indique expressamente:

- a. Identificação da matéria-prima;
- b. Identificação do fornecedor;
- c. Número do lote;
- d. Condições de conservação;
- e. Precauções de manuseamento;
- f. Prazo de validade. (17)

As matérias-primas deverão permanecer em quarentena até à sua aceitação ou rejeição. Se rejeitadas, deverão ser destruídas ou devolvidas ao fornecedor com a maior brevidade possível. (17)

Devem ser adotadas medidas adequadas de modo a assegurar que as matérias-primas se encontram corretamente rotuladas e armazenadas em condições de conservação apropriadas (zona própria, climatizada, arrumação adequada que respeite a compatibilidade dos químicos), evitando-se também contaminações cruzadas. A maioria das substâncias químicas pode ser armazenada entre 15°C e 30°C (temperatura ambiente); o armazenamento no frigorífico remete para temperaturas entre 2°C e 8°C e o armazenamento de congelador obriga a temperaturas entre -10°C e -20°C. As zonas de armazenagem devem ser arejadas, limpas e protegidas da luz direta. A humidade relativa deve ser inferior a 60%, exceto em locais onde se armazenem substâncias que perdem água. (4,17)

#### **1.1.2.5. Material de embalagem**

O material de embalagem assume um papel muito importante, já que poderá destabilizar o manipulado e originar alteração da estrutura do mesmo. As embalagens primárias não devem ser com ele incompatíveis nem alterar a sua qualidade. (17)

Preferencialmente são usados materiais de embalagem que satisfaçam as exigências da Farmacopeia Portuguesa ou das Farmacopeias dos outros Estados membros da Farmacopeia Europeia (ou ainda de um livro de referência de reconhecido prestígio), e deverão ser armazenados em condições adequadas para a sua correta conservação. (17)

#### **1.1.2.6. Manipulação**

Antes de iniciar a preparação de medicamentos manipulados, o Farmacêutico deverá assegurar-se de alguns pontos:

- a. Da segurança do medicamento no que respeita às dosagens das substâncias ativas e à inexistência de incompatibilidades e interações que ponham em causa a ação do medicamento e a segurança do doente;
- b. Que a área de trabalho se encontra limpa e que não existem outros produtos ou documentos não relacionados com o medicamento a preparar;

- c. Que são respeitadas as condições ambientais exigidas pelo medicamento a preparar;
- d. Que estão disponíveis todas as matérias-primas, corretamente rotuladas e com prazos de validade em vigor, bem como os equipamentos necessários à preparação, os quais devem apresentar-se em bom estado de funcionamento e de limpeza;
- e. Que estão disponíveis os documentos necessários para a preparação do medicamento;
- f. Que estão disponíveis os materiais de embalagem destinados ao acondicionamento do medicamento preparado;
- g. Que a incorporação de matérias-primas e de materiais de embalagem nos medicamentos manipulados é realizada de modo a cumprir a regra de que se utilizam primeiro aqueles cuja validade caduca primeiro. (17)

As pesagens e medições de volumes devem ser efetuadas pelo Farmacêutico (ou sob a sua supervisão), recorrendo a métodos e equipamentos adequados, sendo também por si conferidas, devendo o mesmo supervisionar que são seguidos os procedimentos adequados de preparação e de manuseamento de substâncias perigosas, bem como o correto acondicionamento e rotulagem do medicamento preparado. (17)

Os métodos de preparação devem permitir que o produto final, além de possuir o teor de substância ativa pretendido, satisfaça as exigências da monografia genérica sobre a forma farmacêutica que está inscrita na FP (salvo exceção justificada e autorizada). As operações devem ser padronizadas, sobretudo se se tratarem de preparações que irão ser repetidas, de modo a garantir a reprodutibilidade da qualidade final do medicamento manipulado. (17)

As embalagens primárias para acondicionamento deverão ser selecionadas tendo em conta as condições de conservação exigidas pelo medicamento em causa, nomeadamente no que se refere à estanquicidade e proteção da luz. (17)

#### **1.1.2.7. Controlo de qualidade**

De forma a garantir a boa qualidade final do medicamento manipulado, deve proceder-se a todas as verificações necessárias (no mínimo, a verificação dos caracteres organoléticos). É conveniente efetuar ainda alguns ensaios não destrutivos, como os citados na *Tabela 2*. (17)

*Tabela 2 – Ensaios que devem ser realizados como Controlo de Qualidade em manipulados*  
(adaptado de 17)

Forma farmacêutica	Ensaio
Formas farmacêuticas sólidas	Uniformidade de massa
Formas farmacêuticas semi-sólidas	pH
Soluções não estéreis	Transparência; pH
Soluções injetáveis	Partículas em suspensão; pH; Esterilidade; Fecho das ampolas; Doseamento

O produto semi-acabado deve satisfazer os requisitos estabelecidos na monografia genérica da FP para a respetiva forma farmacêutica. Deve ser efetuada uma verificação final da massa ou volume de medicamento a dispensar, que deverá corresponder à quantidade ou ao volume prescrito. Os resultados destas verificações devem ser registados na respetiva ficha de preparação do medicamento manipulado. (17)

#### 1.1.2.8. Rotulagem

A rotulagem das embalagens deve fornecer toda a informação necessária ao doente e deve explicitamente indicar:

- Nome do doente (se se tratar de uma fórmula magistral);
- Fórmula do medicamento manipulado prescrita pelo médico;
- Número do lote atribuído ao medicamento preparado;
- Prazo de utilização do medicamento preparado;
- Condições de conservação do medicamento preparado;
- Instruções especiais, indispensáveis para a utilização do medicamento (ex.: “agite antes de usar”, “uso externo” – em fundo vermelho, etc.);
- Via de administração;
- Posologia;
- Identificação da Farmácia;
- Identificação do Farmacêutico Diretor Técnico. (17)

### 1.1.3. Preço e comparticipação de medicamentos manipulados

#### 1.1.3.1. Preço

O preço de venda ao público dos medicamentos manipulados, nas farmácias de oficina, é calculado conforme os critérios estabelecidos na Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho, e reflete as seguintes parcelas:

- a. Valor dos honorários da preparação;
- b. Preço das matérias-primas;
- c. Preço dos materiais de embalagem.

O cálculo do valor dos honorários tem por base um fator (F) cujo valor é atualizado periodicamente, na proporção do crescimento do índice de preços ao consumidor, sendo divulgado pelo Instituto Nacional de Estatística. Os honorários são calculados consoante as formas farmacêuticas do produto acabado e as quantidades preparadas, podendo estes cálculos ser encontrados em anexo a esta Monografia (**Anexo II**). No caso de dispensa de substâncias a granel, não se aplicam quaisquer valores de honorários. (15,20)

Os valores respeitantes às matérias-primas são determinados pelo valor da aquisição multiplicado por um dos fatores seguintes, consoante a maior das unidades em que forem utilizadas ou dispensadas:

- a. Quilograma: 1,3;
- b. Hectograma: 1,6;
- c. Decagrama: 1,9;
- d. Grama: 2,2;
- e. Decigrama: 2,5;
- f. Centigramas: 2,8.

Ao realizar este cálculo, aos valores de aquisição a utilizar será, previamente, deduzido o IVA respetivo. (20)

Os valores referentes aos materiais de embalagem são determinados pelo valor da aquisição multiplicado pelo fator 1,2. Aos valores de aquisição a utilizar no cálculo será, à semelhança das matérias-primas, deduzido previamente o IVA respetivo. (20)

O preço de venda ao público dos medicamentos manipulados em farmácia de oficina é o resultado da aplicação da seguinte fórmula, acrescido do valor do IVA à taxa em vigor: (20)

$$(\text{Valor dos honorários} + \text{matérias-primas} + \text{materiais de embalagem}) \times 1,3 \quad (1)$$

Nos SFH, os manipulados são cedidos gratuitamente, à semelhança do que acontece com os medicamentos provenientes da Indústria Farmacêutica para as diferentes patologias.

### **1.1.3.2. Comparticipação**

Os manipulados comparticipados pelo Serviço Nacional de Saúde são os que constam de lista publicada em anexo ao Despacho nº 18694/2010, de 16 de dezembro, proposta pelo Conselho Diretivo do INFARMED e aprovada pelo Governo. A lista poderá ser encontrada nos anexos (**Anexo III**).

A esta lista podem ainda ser acrescidos medicamentos manipulados que cumpram, cumulativamente, as seguintes condições:

- a. Inexistência no mercado de especialidade farmacêutica com igual substância ativa, na forma farmacêutica pretendida;
- b. Existência de lacuna terapêutica a nível dos medicamentos preparados industrialmente;
- c. Necessidade de adaptação de dosagens ou formas farmacêuticas às carências terapêuticas de populações específicas, como é o caso da Geriatria e da Pediatria.

Para ser comparticipável, o medicamento manipulado deve ser prescrito mediante indicação, na receita médica, da(s) substância(s) ativa(s), respetiva(s) dosagem(ns), excipiente(s) apropriado(s) e forma farmacêutica. Considera-se excipiente apropriado qualquer substância de uso farmacêutico suscetível de utilização como veículo ou base adaptada à manipulação de forma farmacêutica, à respetiva posologia ou à via de administração. A comparticipação é de 30% do respetivo preço de venda ao público. Excetuam-se de comparticipação as prescrições médicas que façam referência a marcas de medicamentos, produtos de saúde ou outros produtos. (15,21)



#### **1.1.4. Perspetiva da produção de medicamentos manipulados em Farmácia Comunitária e em Farmácia Hospitalar**

Tanto em Farmácia Comunitária como em Farmácia Hospitalar, a produção de manipulados assume ainda hoje um papel muito relevante no que concerne à adaptação da terapêutica, sendo parte integrante da prática farmacêutica e um recurso essencial na prestação de cuidados de saúde. O Farmacêutico é responsável por elaborar medicamentos individualizados adequados ao doente que assiste, de acordo com as boas práticas de farmácia, normas regulamentares oficiais e conhecimentos científicos relacionados. (4)

Como referido anteriormente, em 2004 foram promulgados diversos diplomas respeitantes à preparação de medicamentos manipulados e que vieram aumentar os critérios de segurança, eficácia e qualidade do medicamento manipulado produzido nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares e nas Farmácias de Oficina. Os MM foram assim revalorizados, não só do ponto de vista terapêutico, como do ponto de vista tecnológico. O novo panorama legislativo veio exigir melhores condições dos laboratórios e equipamentos, mais atualizados e adequados à produção deste tipo de medicamentos. (22)

##### **1.1.4.1. Farmácia Comunitária**

O papel do Farmacêutico como “manipulador” era em tempos a base do *status* profissional que este possuía, sendo a manipulação uma área única de conhecimento reconhecida e valorizada pela sociedade. Até meados do século XX, o papel tradicional do Farmacêutico era adquirir, armazenar, manipular e dispensar medicamentos específicos e produtos farmacêuticos. Na prática farmacêutica, uma pequena mas significativa preparação de medicamentos ainda carece de ser realizada de forma a atender as necessidades individuais de cada doente. No entanto, nem todas as Farmácias se dedicam à preparação de manipulados, devido à redução consecutiva na prescrição deste tipo de medicamentos. Ainda assim, este tipo de resposta terapêutica tem “ressurgido” na Farmácia Comunitária associada aos parâmetros que visam garantir a segurança, qualidade e eficácia a que qualquer medicamento deve obedecer. (4,8,23)

As Farmácias Comunitárias deverão garantir o tratamento adequado de todos os doentes/utentes, recorrendo à manipulação sempre que necessário. A produção de medicamentos manipulados em Farmácia Comunitária pode ser usada para individualizar

medicamentos ou para a resolução de problemas relativos à necessidade de adaptação de formas farmacêuticas, desempenhando um papel na garantia dos melhores resultados da terapêutica medicamentosa. (8,23)

Num estudo realizado em 2018, abordando 98 Farmácias Comunitárias distribuídas pelo território nacional, 74,5% (73 FC) referiram produzir manipulados e 25,5% (25 FC) indicaram não os produzir. Como fontes bibliográficas, afirmam uma preferência pelo Formulário Galénico Português, seguido da Farmacopeia Portuguesa. As formas farmacêuticas mais produzidas são as soluções e suspensões para utilização oral, as soluções para diagnóstico ou utilização laboratorial e as preparações semi-sólidas para aplicação local. Para uso retal e vaginal, as solicitações são pouco frequentes, bem como para uso auricular, nasal e oftálmico. As especialidades médicas que mais prescrevem manipulados são: dermatologia (47,95%), otorrinolaringologia (15,30%), pediatria (8,16%) e ginecologia, endocrinologia e dietética e nutrição (1,03%). Este estudo vem corroborar estudos anteriores, que declaram a produção de manipulados pela maioria das Farmácias Comunitárias portuguesas. Contudo, os inquiridos acreditam que a tendência será para uma diminuição da produção de manipulados nas Farmácias Comunitárias. (24)

#### **1.1.4.2. Farmácia Hospitalar**

A formulação de um medicamento manipulado é a ciência da criação de uma preparação farmacêutica que aborda as necessidades terapêuticas imediatas e individuais de um doente específico. É um serviço vital do sistema de saúde moderno que visa assegurar segurança e *outcomes* positivos, especialmente no que toca a doentes individuais ou grupos de doentes cujas necessidades não podem ser supridas pelos medicamentos industrializados. (12,25)

Nos últimos anos, deram-se profundas alterações no modo de produção de medicamentos. Ainda assim, a área de farmacotecnia continua a constituir uma parte fundamental dos SFH. A manipulação é uma das principais atividades que decorrem no ambiente hospitalar, e o Farmacêutico, como especialista do medicamento, é uma “peça-chave” na otimização, não apenas do seu uso, como também dos resultados obtidos pelos doentes. Tem como objetivo proporcionar, a qualquer altura, medicamentos adequados às necessidades específicas do hospital ou de determinados doentes. Os tipos de situações que poderão exigir a preparação de um medicamento manipulado nos SFH incluem: (12,25)

- a. Doentes alérgicos a algum componente que conste no medicamento industrializado;
- b. Doentes que requeiram modificação de dose (ex.: doentes pediátricos);
- c. Doentes idosos que apresentem dificuldades de adesão ou ingestão dos medicamentos existentes;
- d. Doentes que necessitam de uma via específica de administração de medicamentos, para a qual não existe uma forma farmacêutica adequada;
- e. Doentes imunocomprometidos;
- f. Doentes portadores de Doenças Raras;
- g. Doentes oncológicos;
- h. Doentes submetidos a Ensaaios Clínicos;
- i. Doentes sujeitos a terapias individualizadas (ex.: gestão da dor);
- j. Preparação de medicamentos com requisitos específicos de estabilidade (ex.: preparação de certos colírios);
- k. No caso de um determinado medicamento se encontrar em falta no Hospital ou em risco iminente de escassez;
- l. Quando o preço praticado pela IF para um dado medicamento aprovado pela entidade nacional ou pela EMA é excessivamente elevado. (12,25)

**Nota:** As duas últimas situações (pontos k. e l.) requerem uma autorização especial do Governo.

Os Farmacêuticos Hospitalares são responsáveis por selecionar, adquirir e preparar medicamentos manipulados de acordo com a intervenção decidida pela equipa de cuidados de saúde. É seu dever assegurar um sistema adequado de Controlo de Qualidade, segurança e rastreabilidade no que se refere aos manipulados. Além disso, a sua formação permite-lhes fornecer informação e conselhos especializados sobre opções terapêuticas, riscos e benefícios, não apenas aos profissionais de saúde, mas também aos doentes e aos seus cuidadores. (25)

De forma a harmonizar os padrões educacionais dos Farmacêuticos Hospitalares e assegurar as Boas Práticas de Manipulação, surgiram as 44 *European Statements of Hospital Pharmacy* e o *Common Training Framework for Hospital Pharmacy*. (25–27)

Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares têm desde 2010 a possibilidade de poder contratar a outras entidades a produção de manipulados, mediante autorização prévia do INFARMED, que entre outras premissas impõe que a FH não reúna as necessárias condições materiais para preparar o produto em causa, não existam no mercado medicamentos

essencialmente similares aprovados com idêntica composição qualitativa e quantitativa em substância ativa e forma farmacêutica e o produto se destine a resolver problemas clínicos comprovadamente sem terapêutica alternativa. (4)

À semelhança do que acontece em Farmácia Comunitária, o número de medicamentos manipulados produzidos nos Hospitais tem vindo a decrescer ao longo do tempo. No entanto, a produção tem-se diversificado, sendo constituída atualmente por áreas como produção de manipulados “propriamente ditos” (de acordo com as necessidades específicas de um doente ou grupo de doentes), produção de antissépticos e desinfetantes, produção ou alteração de misturas para nutrição parentérica e ainda reconstituição e manipulação de citotóxicos. Estas atividades deverão ser realizadas por profissionais devidamente treinados. (28)

Um estudo realizado em 2013, abordando 44 Farmácias Hospitalares distribuídas pelo território nacional, permitiu concluir que as formas farmacêuticas mais produzidas são as soluções e suspensões para utilização oral, as soluções para diagnóstico ou utilização laboratorial e as preparações semi-sólidas para aplicação local. As especialidades médicas que mais prescrevem manipulados são pediatria médica (81% das prescrições da especialidade), dermatologia (61,9%), ginecologia e obstetrícia (61,9%) e oncologia (57,1%). Cerca de 45,5% dos inquiridos acreditam que existirá um aumento da produção de manipulados em FH. (29)

### **1.1.5. Produção de medicamentos manipulados em áreas específicas**

A Pediatria e a Geriatria são, indiscutivelmente, os grupos que encontram nos manipulados soluções terapêuticas, onde o ajuste de dose e a alteração da forma farmacêutica possibilitam uma resposta medicamentosa adaptada às necessidades do doente. No que respeita a doentes intolerantes a algum dos excipientes existentes nos medicamentos industrializados, a manipulação poderá ser uma alternativa relevante. A Dermatologia e a Oftalmologia são outras especialidades onde o medicamento individualizado é de eleição. Uma situação em que o manipulado é a única resposta é o caso dos fármacos descontinuados pela indústria, por razões económicas. De um modo geral, os medicamentos manipulados destinam-se a nichos onde o medicamento industrializado não é seguro ou eficaz e torna-se imperativo formular para “um” cujo perfil fisiológico e/ou metabólico apresenta particularidades próprias. (4,10,12,30,31)

### 1.1.5.1. Produção de medicamentos manipulados em Pediatria

A população pediátrica (0 – 18 anos) atravessa diversas fases ao longo do seu desenvolvimento caracterizadas por mudanças fisiológicas que acabam por interferir na farmacocinética e, naturalmente, na segurança e efetividade do tratamento farmacológico em Pediatria, não podendo as crianças ser consideradas como “adultos pequenos” e tratadas como tal. Na *Tabela 3*, é possível observar as classificações da população pediátrica adotadas pela FDA e pela EMA. (10,32–34)

*Tabela 3 – Classificações da população pediátrica adotadas pela FDA e pela EMA*

(adaptado de 10)

	FDA	EMA
<b>Intrauterino</b>	da concepção até ao nascimento	-
<b>Recém-nascido</b>	do nascimento até 1 mês	pré-termo: < 37 semanas de gestação; termo: 0 a 27 dias
<b>Lactente</b>	1 mês a 2 anos	28 dias a 23 meses
<b>Criança</b>	2 anos até ao início da puberdade	2 anos a 11 anos
<b>Adolescente</b>	da puberdade até ao início da idade adulta	12 anos a 16 ou 18 anos (dependendo das regiões)

As principais diferenças e variações nesta população situam-se ao nível da absorção oral de fármacos (pH gástrico, peristaltismo, secreções biliares, microflora intestinal), da excreção dos mesmos, da composição corporal total de água e gordura (maior percentagem de água e menor percentagem de gordura que os adultos), da concentração de proteínas plasmáticas (reduzida), do metabolismo (mais imaturo) e da excreção renal (muito inferior). Esta heterogeneidade representa um verdadeiro desafio aquando da formulação de medicamentos para esta população, de forma a que os mesmos sejam seguros e apropriados (idade e peso). Posto isto, são necessários estudos em cada subpopulação pediátrica, de forma a avaliar a segurança e eficácia dos medicamentos pediátricos. (32–35)

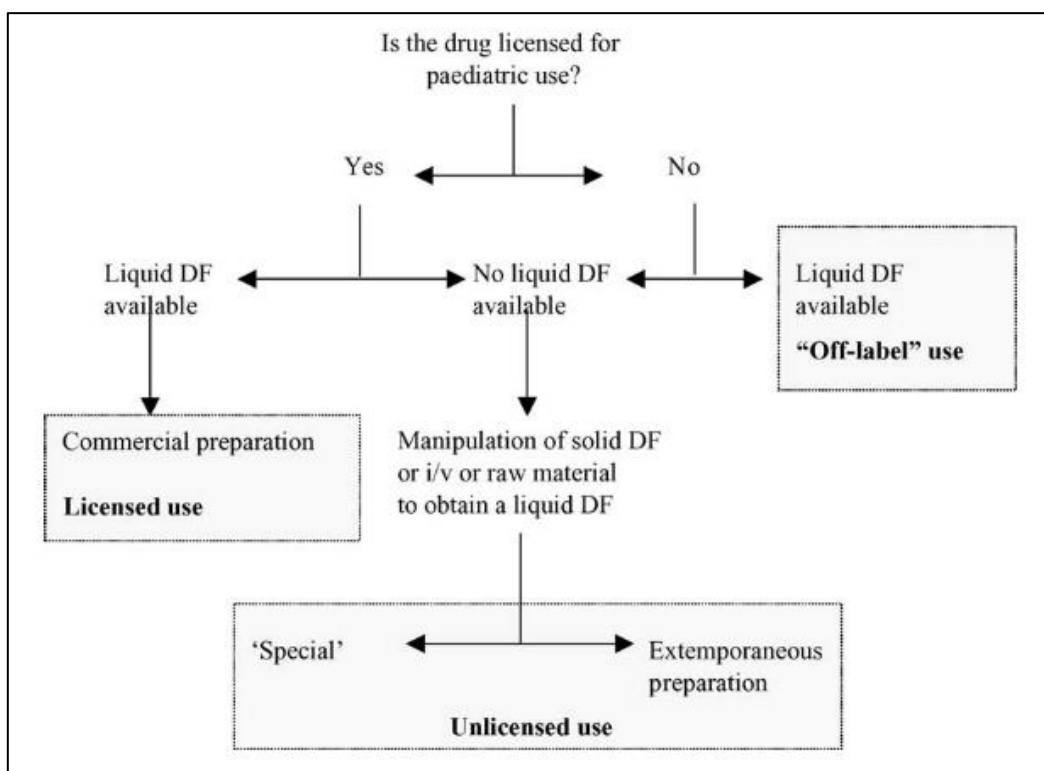
Além dos problemas e doenças “próprios da infância”, as crianças podem padecer, à semelhança dos adultos, de problemas cardíacos, respiratórios, renais ou de outros sistemas,

como a hipertensão arterial, dislipidemia, insuficiência cardíaca ou SIDA, podendo até vir a precisar de um transplante. (33)

No entanto, verifica-se uma escassez de medicamentos pediátricos produzidos pela IF, facto que poderá ser explicado por questões económicas, éticas e técnicas. Na verdade, tem-se assistido a uma tendência de diminuição na variedade e número de formas farmacêuticas e dosagens a serem comercializadas para esta população. A prescrição de formas magistrais, concebidas à medida de cada doente, e, consequentemente, a preparação de manipulados em FC ou nos SFH, é então uma opção vantajosa para a obtenção de medicamentos adequados às necessidades pediátricas, especialmente ao nível da flexibilidade da dose e da forma farmacêutica que permite a via de administração mais conveniente. Poderá ainda ter especial interesse em situações em que haja intolerância a algum dos componentes (ex.: glúten – dieta celíaca – ou hidratos de carbono – dieta cetogénica) ou as características organolépticas do medicamento industrializado sejam desfavoráveis (ex.: odor ou sabor), podendo diminuir a adesão à terapêutica. No futuro, espera-se que os incentivos que têm vindo a ser disponibilizados à IF europeia e americana contribuam para o aumento do número de medicamentos pediátricos produzidos industrialmente. (10,30,32,35–37)

Ao preparar manipulados para Pediatria, há que ter especial cuidado com os componentes, já que certos excipientes usados de forma segura na população adulta poderão estar associados a elevados riscos toxicológicos e a questões de segurança quando usados em formulações para crianças, mesmo quando a concentração destes se encontra à partida adaptada à idade. Exemplos destes excipientes são: álcool benzílico, etanol, propilenoglicol e parabenos. Este cuidado também deve estar presente quando são realizados descondicionamentos de especialidades farmacêuticas já existentes no mercado, processo que pode ser efetuado na preparação de manipulados para Pediatria. (2,34)

Na *Figura 3* apresenta-se o fluxograma proposto por Standing e Tuleu, com as opções disponíveis quando se pretende administrar em crianças uma dada substância ativa por via oral, sob a forma de um medicamento líquido. (38)



**Figura 3:** Opções disponíveis para a administração oral de medicamentos em crianças com dificuldade de deglutição de comprimidos e cápsulas. (DF: “dosage form”) (38)

As formas farmacêuticas líquidas, particularmente soluções e suspensões orais, são as mais adequadas para uso em Pediatria, já que, além de facilitarem a administração e poderem aumentar a adesão à terapêutica, apresentam uma grande flexibilidade, permitindo ajustar, de forma simples e rápida, as doses a administrar durante o tratamento, de acordo com a evolução da patologia e o desenvolvimento da criança. Contudo, estas nem sempre se apresentam disponíveis no mercado. Por exemplo, o captopril apenas está disponível em Portugal sob a forma de comprimidos, nas dosagens de 12,5 mg, 25 mg, 50 mg e 100 mg. Todavia, a dose requerida para um recém-nascido varia entre 0,1 e 0,2 mg/kg, pelo que, para um peso corporal de 4 kg, a dose a administrar está compreendida entre 0,4 mg e 0,8 mg. (10,33)

Na *Tabela 4* apresentam-se alguns exemplos de substâncias ativas comumente utilizadas na terapêutica pediátrica e que não se encontram disponíveis no mercado português em formas farmacêuticas líquidas para administração oral.

*Tabela 4 – Exemplos de substâncias ativas cujas preparações líquidas para uso oral em Pediatria não se encontram disponíveis no mercado português (10)*

Substância ativa	Usos
Acetazolamida	Hidrocefalia; Glaucoma; Epilepsia; Edema
Acetato de flecainida	Arritmia ventricular e supraventricular
Captopril	Hipertensão arterial; Insuficiência cardíaca congestiva
Espironolactona	Edema associado à excreção excessiva de aldosterona; Hiperaldosteronismo primário; Hipertensão arterial
Fenobarbital	Epilepsia; Hiperbilirrubinémia neonatal
Hidroclorotiazida	Hipertensão arterial; Diabetes nefrogénica insípida; Edema associado a insuficiência cardíaca congestiva; Edema associado a síndrome nefrótico
Hidrocortisona	Insuficiência adrenocortical; Hiperplasia adrenal congénita
Furosemida	Edema associado a insuficiência cardíaca congestiva; Edema associado a doença hepática; Edema associado a doença renal; Hipertensão arterial
Maleato de enalapril	Hipertensão arterial; Insuficiência cardíaca congestiva; Disfunção assintomática do ventrículo esquerdo
Metronidazol	Giardíase; Amebíase; Infecções por bactérias anaeróbias; Dracunculíase; Balantidíase
Nitrofurantoína	Infecções do tracto urinário
Ranitidina	Úlceras duodenais e gástricas; Refluxo gastro-esofágico; Esofagite erosiva
Rifampicina	Tuberculose; Meningite meningocócica; Infecções por <i>Haemophilus influenza</i> tipo B; Infecções estafilocócicas
Trimetoprim	Infecções do tracto urinário; Otite média aguda

Por vezes, a preparação de manipulados em Pediatria prende-se também com a necessidade de nutrição assistida, normalmente por via parentérica. A preparação desta é realizada pelos SFH, de acordo com as necessidades nutricionais específicas de cada doente.



Aquando do meu estágio em Farmácia Hospitalar no Hospital Santo António dos Capuchos, tive a oportunidade de me deslocar ao Hospital Dona Estefânia e à Maternidade Alfredo da Costa, onde são, respetivamente, calculadas as necessidades em função do peso e estado do doente e impressos os rótulos respetivos, e efetuadas as preparações em sacos de acordo com as necessidades verificadas, procedendo-se posteriormente ao controlo das mesmas. A produção foi realizada de acordo com as normas, em câmara de fluxo laminar horizontal. (39)

Na área da Pediatria, as formulações de nutrição parentérica podem ser simples ou complexas e poderão, por exemplo, servir como suporte de vida a bebés prematuros e meio de alimentação de crianças que por algum motivo não possuam o trato gastrointestinal funcionante. Quando todas as necessidades diárias são exclusivamente fornecidas através de nutrição parentérica, a terapêutica é chamada de nutrição parentérica total. (40)

Os medicamentos manipulados deverão ser monitorizados periodicamente para garantir que não ocorre uma sub ou sobredosagem, assegurando a sua segurança nesta população.

#### **1.1.5.2. Produção de medicamentos manipulados em Geriatria**

À semelhança da Pediatria, os ensaios clínicos não incluem normalmente indivíduos com idade mais avançada (65 ou mais anos), apesar de se verificar um constante envelhecimento da população. Estes são excluídos devido a condições concomitantes, polifarmácia ou fragilidade. Além disso, com o aumento da esperança média de vida, há também um incremento no número de doenças crónicas de que estes doentes podem padecer simultaneamente, devido às alterações fisiológicas associadas à idade, que se manifestam em mudanças na composição corporal (diminuição do compartimento aquoso e aumento do adiposo, diminuição da massa muscular e da albumina plasmática) e no sistema nervoso central (alterações cognitivas). Também se podem dar alterações ao nível do sistema endócrino (*Diabetes Mellitus*, menopausa), sistema gastrointestinal (aumento do tempo de esvaziamento gástrico, do pH gástrico e do tempo de trânsito gastrointestinal), sistema genito-urinário (atrofia vaginal, hipertrofia da próstata, incontinência), sistema esquelético (osteopenia), sistema imunitário (diminuição da produção de anticorpos) e na dentição. Os indivíduos poderão ainda apresentar a função renal e/ou hepática diminuída, o que poderá comprometer a metabolização e excreção de fármacos, pelo que a dose deve ser ajustada para as comorbilidades e necessidades específicas de cada doente. Certos problemas do foro cardíaco podem também solicitar ajuste

da dose. Estas alterações fisiológicas podem ser ainda responsáveis por modificações na farmacocinética e na farmacodinamia dos medicamentos utilizados neste grupo populacional. Ao contrário da Pediatria, estas alterações não são dependentes apenas da idade. (30,41–43)

É comum, em Geriatria, os indivíduos hospitalizados (e não só) apresentarem alguns distúrbios na deglutição, principalmente após um acidente vascular cerebral, ou distúrbios comportamentais (demência ou delírio), o que poderá causar dificuldades em lhes administrar de medicamentos por via oral, principalmente formas sólidas, como comprimidos. Visto que as formas farmacêuticas adequadas nem sempre se encontram disponíveis, os enfermeiros e cuidadores optam muitas vezes por esmagar os comprimidos antes da administração. Contudo, esmagar medicamentos (comprimidos ou o conteúdo de uma cápsula aberta), não só representa alterações de palatibilidade, mas também risco de reações adversas a medicamentos, subdosagem, sobredosagem ou interações medicamentosas. A biodisponibilidade pode também variar, tanto ao nível da dosagem como relativamente aos alimentos com os quais o medicamento é administrado, tornando a toma inexata. A manipulação de um comprimido ou uma cápsula, se não estiver claramente indicada na rotulagem do produto, é um uso *off-label* do medicamento, e deve ser suportada através de evidência científica documentada, requerendo sempre o consentimento informado do doente/utente. (44,45)

A população geriátrica é um grupo com uma ampla gama de necessidades terapêuticas. Assim, a produção de manipulados poderá ser uma grande vantagem em Geriatria, na adaptação da dose (por alterações na metabolização e excreção de fármacos por parte do doente geriátrico) da forma farmacêutica que permita a via de administração mais conveniente (comprimido sublingual, suspensão ou solução, formulações transdérmicas, supositórios), ou ainda na formulação de um manipulado contendo várias substâncias ativas, de acordo com as necessidades de um doente polimedicado, situação comum nesta população. Pode também ser um recurso quando um medicamento de um doente para uma dada patologia é descontinuado. Apesar de ser uma opção vantajosa, há que ter especial cuidado com a manipulação de formas de libertação modificada, para as quais este procedimento não é recomendado, e dever-se-á monitorizar estes medicamentos na população geriátrica, para evitar possíveis erros na dosagem e administração. (30,43,45)

### 1.1.5.3. Produção de medicamentos manipulados para Doenças Raras

Designam-se por “doenças raras” aquelas que afetam um pequeno número de pessoas quando comparado com a população em geral. Na Europa, uma doença é considerada rara quando afeta 1 em 2000 pessoas. A maioria das pessoas sofre de doenças ainda mais raras, afetando 1 em cada 100000 pessoas. Uma doença pode ser rara numa região, mas comum noutra. Existem também doenças frequentes que têm variantes raras. De acordo com a EMA, estima-se que existam entre 5000 e 8000 doenças raras, afetando entre 6 a 8% da população da União Europeia. As doenças raras constituem um grupo heterogéneo de distúrbios que podem afetar qualquer órgão, como por exemplo, tipos de cancro raros, distúrbios genéticos ou neurológicos, doenças infecciosas e autoimunes. (46–49)

Na União Europeia, os *medicamentos órfãos* são aqueles que são dirigidos para o diagnóstico, prevenção e tratamento de doenças raras, podendo ter esta designação se: (50)

- a. Se destinam ao diagnóstico, prevenção ou tratamento de uma condição cronicamente debilitante ou que coloque em risco a vida, e não afete mais de 5 em 10000 pessoas na comunidade;
- b. Se destinam ao diagnóstico, prevenção ou tratamento de uma doença que coloque a vida em risco, seriamente debilitante ou uma doença crónica, e é improvável que o retorno do mercado seja suficiente para justificar o investimento necessário. (51)

Os indivíduos portadores de doenças raras não podem ficar à margem do progresso feito pela ciência, tendo os mesmos direitos ao tratamento como qualquer outro doente. De forma a estimular a investigação e o desenvolvimento no setor dos medicamentos órfãos, as autoridades públicas implementaram incentivos para as indústrias de saúde e biotecnologia (Regulamento (CE) n.º 141/2000, relativo a medicamentos órfãos). Contudo, vários fatores dificultam ou impossibilitam a realização de ensaios clínicos, como uma distribuição geográfica dispersa, um reduzido número de doentes ou o facto de grande parte destas doenças se manifestar ainda na infância, o que, associado a um investimento que poderá não obter retorno, faz com que a Indústria Farmacêutica não demonstre grande interesse em produzir medicamentos para certas doenças. Quando existem medicamentos órfãos industrializados no mercado, é comum que os seus encargos para o SNS sejam excessivamente elevados, tendo em conta o preço aplicado

pela Indústria Farmacêutica. Estima-se que, devido a todos estes fatores, menos de 10% dos indivíduos portadores de doenças raras recebam tratamento para a sua condição. (48,49,51,52)

Os Farmacêuticos já manipulavam medicamentos para indivíduos portadores de doenças raras ainda antes de os medicamentos órfãos serem autorizados na UE. Alguns exemplos são: cápsulas de 3,4-diaminopiridina (Firdapse®, Síndrome miasténico de Lambert-Eaton), de ácido p-aminosalicílico (Granupas®, Tuberculose), de acetato de zinco (Wilzin®, Doença de Wilson), de ácido cólico (Kolbam® e Orphacol®, tratamento de erros inatos na síntese primária de ácidos biliares) e de cisteamina bitatrada (Cystagon® e Procysbi®, Cistinose nefropática); bebidas contendo ácido 5-aminolevulínico (Gliolan®, diagnóstico fotodinâmico intra-operatório de Glioma residual) e betaína (Cystadane®, Homocistinúria); injeções de citrato de cafeína (Peyona®, tratamento da apneia primária em recém-nascidos prematuros) e de ibuprofeno (Pedeia®, Ducto arterioso patente neonatal); colírios de cloridrato de cisteamina (Cystadrops®, Cistinose ocular). Estas preparações eram realizadas de acordo com uma prescrição médica individual, a partir de uma formulação publicada numa Farmacopeia ou referência similar. (50,53)

Assim, a produção de medicamentos manipulados em Farmácia Comunitária e nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares vem mais uma vez revelar-se uma opção favorável e efetiva, permitindo a estes doentes terem acesso à respetiva terapêutica quando esta não é produzida pela Indústria Farmacêutica ou é por ela retirada do mercado, por não lhe compensar a sua produção e comercialização. Por exemplo, as cápsulas de fludrocortisona para o tratamento da Doença de Addison já não se encontram no mercado nalguns dos países membros da União Europeia, pelo que precisam de ser obtidas por via da manipulação quando necessárias. Muitas vezes, a manipulação é a única alternativa para que estes doentes possam ter acesso à medicação que necessitam, uma vez que apenas cerca de 150 medicamentos órfãos estão atualmente autorizados pela EMA. Os elevados custos dos medicamentos órfãos produzidos industrialmente levam a que, por vezes, a manipulação se torne, também nestes casos, a opção mais vantajosa para um sistema de saúde, tendo sempre em conta a qualidade, segurança e eficácia do produto manipulado final. (50,51,53,54)

#### 1.1.5.4. Produção de medicamentos manipulados em Dermatologia

A Dermatologia é frequentemente descrita como uma especialidade “visual”, pois a maioria dos diagnósticos podem ser realizados baseados num reconhecimento relativamente rápido da morfologia. Na verdade, passa também pela execução de diversos procedimentos, que vão de injeções estéticas a biópsias e criocirurgias. Muitas vezes, na concretização destes procedimentos, bem como no tratamento de diversas patologias do foro dermatológico, são necessários certos medicamentos que não se encontram disponíveis no mercado, optando-se diversas vezes pela prescrição de um medicamento manipulado, tão variado como um agente hemostático (ex.: solução de Monsell) ou um creme anestésico. Segundo um estudo realizado em Portugal no ano de 2010, abrangendo mais de 50 Farmácias Comunitárias, a Dermatologia é a área que contempla a maior fatia das prescrições de medicamentos manipulados produzidos, com um valor rondando os 69% do total das prescrições deste tipo de medicamento. (55,56)

Durante o meu estágio curricular nos SFH do Hospital Santo António dos Capuchos, foi-me proposta a realização de um trabalho final de estágio na área da Dermatologia, sobre a terapêutica tópica de um doente de 19 anos que apresentava diversas manifestações dermatológicas de uma doença autoimune designada Esclerose Tuberosa. Era pretendido formular uma forma tópica contendo Rapamicina (Sirolimus) a 0,1% e a 0,2%, que é atualmente a melhor alternativa para o tratamento destas lesões, nomeadamente angiofibromas. Este medicamento não se encontra disponível no mercado, estando ao alcance dos doentes afetados apenas através da manipulação. É normalmente obtido através de descondicionamento (esmagamento de comprimidos Rapamune®), o que lhe confere um preço elevado. Na altura, o doente tinha acesso a esta medicação através de um manipulado que adquiria em Farmácia Comunitária, mas que o fazia despende de cerca de 90€ mensalmente, custo esse que o Hospital tentou assim reduzir. Apresentei diversas alternativas de formulação, sendo que a incorporação do fármaco teria sempre de passar por uma CFLV, para a proteção do operador, por se tratar de um imunossupressor pertencente à Classe C (NIOSH). A melhor alternativa de formulação seria um gel, que, segundo fui informada, viria posteriormente a ser produzido no Hospital de São José, pela equipa de técnicos do CHULC. (57,58)

Na área da Dermatologia podem ser preparados MM para o tratamento de diversas situações, como Acne (ex.: gel com espirolactona), Rosácea (ex.: silimarina e metilsulfonilmetano tópicos), Alopecia (ex.: solução de melatonina), *Rash* cutâneo (ex.: pasta

de colestiramina), Pé de atleta – *Candida albicans* (ex.: solução de ibuprofeno e fluconazol), Escabiose (ex.: creme de permetrina), Pediculose (ex.: ivermectina oral), Vitiligo (ex.: fenilalanina oral e tópica) ou Psoríase (ex.: propionato de clobetasol tópico), entre outras. (59)

Constituindo uma realidade na área da Dermatologia, tanto em Farmácia Comunitária como em Farmácia Hospitalar, os manipulados são assim uma mais-valia, permitindo preencher vazios terapêuticos do mercado, fornecendo formas farmacêuticas ou doses não existentes nos medicamentos industrializados, necessárias para patologias específicas, ou até alternativas farmacológicas para doenças raras do foro dermatológico, como visto anteriormente. A manipulação também pode aqui ser usada como uma forma de alterar os excipientes de uma forma farmacêutica existente ou alterar esta, de modo a melhorar a administração. Permitem ainda que os doentes/utentes tenham acesso à sua medicação quando esta é retirada do mercado (ex.: formulação tópica de 5-fluorouracilo, para o tratamento da queratose actínica) ou está momentaneamente indisponível (como já aconteceu com a sulfona por via oral, para a hanseníase – lepra). (60)

Por sua vez, os manipulados produzidos para administração tópica poderão paralelamente apresentar alguns inconvenientes, como um prazo de utilização mais reduzido ou uma possível contaminação, que virá eventualmente a afetar as características organolépticas do produto final, o que se torna mais visível nas formas tópicas. (60)

#### **1.1.5.5. Produção de medicamentos manipulados em Oftalmologia**

A área de Oftalmologia carece muitas vezes de terapêuticas específicas com eficácia demonstrada que não são produzidas numa escala industrial, ou que a Indústria Farmacêutica não produz em dadas concentrações ou formas farmacêuticas. A manipulação de fórmulas magistrais é então uma opção ímpar em terapêutica oftalmológica, já que permite ao médico escolher as concentrações adequadas, associar várias substâncias ativas na mesma fórmula e prescrever formas farmacêuticas diferentes das já oferecidas nas especialidades farmacêuticas industrializadas. Além disso, ao contrário dos medicamentos industrializados, possibilita a produção de colírios, pomadas e geles em condições de esterilidade, para uso extemporâneo, sem a necessidade de adição de conservantes, o que se torna bastante útil, nomeadamente em doentes com intolerância aos mesmos. Ainda assim, algumas preparações exigem a presença de antioxidantes. (61–63)

O veículo (colírio, suspensão, pomada ou gel) é selecionado mediante vários critérios: viscosidade (que pode prolongar o contacto ocular), penetração corneana ou conjuntival, tempo de permanência da substância em contacto com a córnea e a conjuntiva, características da SA, estado inflamatório preexistente no olho, entre outros, como pH, tonicidade, composição de eletrólitos e estabilidade. As diferenças de absorção das SAs através dos diferentes veículos são compensadas pela escolha de diferentes concentrações, proporcionando o efeito farmacológico desejado. Para assegurar uma melhor aceitação da terapêutica, o médico pode selecionar o veículo conforme as necessidades do paciente. (61,63)

Os manipulados produzidos em Oftalmologia devem ser preparados por pessoal qualificado em ambiente estéril provido de fluxo laminar (salas limpas, equipadas de filtros HEPA), de forma a reduzir o risco de contaminação, facilitando aspetos funcionais da manipulação. Ainda que as formulações sejam manipuladas em áreas estéreis providas de fluxo laminar, os produtos devem ser submetidas ao controlo de esterilidade, para garantir a ausência de microrganismos. Todos os colírios, pomadas e geles devem ser estéreis, bem como o material de acondicionamento. Além da esterilidade, há certos cuidados farmacotécnicos a ter em conta na manipulação, como a osmolaridade, o pH (aproximadamente 7,4) e a limpidez (à exceção das suspensões). O prazo de validade das formulações é determinado através de estudos de estabilidade. Os doentes devem ser informados sobre a estabilidade dos produtos, de modo a evitar contaminações. Através do rótulo, deverão também ser informados sobre o prazo de validade, o modo de conservação (ex.: baixas temperaturas e/ou ausência de luz) e o modo de utilização (ex.: agitar antes de usar). (61,62)

Muitas vezes, a produção destas formas para tratamento ocular apenas é possível em meio hospitalar, já que grande parte das Farmácias Comunitárias não dispõe do tipo de equipamento necessário. Aquando do meu estágio em Farmácia Hospitalar no Hospital Santo António dos Capuchos, tive a perceção de que eram frequentemente produzidos colírios de Ciclosporina A. A manipulação era realizada usando as CFLV da preparação de citotóxicos, respeitando sempre o vazio de câmara. (64)

Na *Tabela 5*, é possível observar alguns exemplos de medicamentos manipulados produzidos na área de Oftalmologia.

*Tabela 5 – Exemplos de medicamentos manipulados na área de Oftalmologia (61)*

Função	Medicamentos manipulados
Anestésicos locais	Cloridrato de lidocaína 1 a 4% - colírio
Midriáticos e cicloplégicos	Bromidrato de escopolamina 0,5% - colírio
Anti glaucomatosos	Cloridrato de pilocarpina 0,25 a 6% - colírio
Antissépticos oculares	Digluconato de clorexidina 0,02 a 0,05% - colírio
Produtos para limpeza e lubrificação de próteses oculares	Tyloxapol 0,25% - colírio
Antifúngicos	Anfotericina B 0,1 a 1% - colírio e pomada
Antiprotozoários	Digluconato de clorexidina 0,02 a 0,05%
Antiparasitários	Metronidazol 2% - gel; Permetrina 5% - gel
Antivirais	Aciclovir 3% - colírio; Ganciclovir 0,15% - colírio
Anti-infecciosos	Gentamicina (fortificada) 1,2% - colírio e pomada
Agentes hiperosmóticos para redução do edema de córnea	Cloreto de sódio 2 a 5% - colírio e pomada, isolado ou em associação com dexametasona 0,01 %
Lubrificantes oculares	Glicerol 0,3% - colírio
Produtos para diagnóstico	Azul de metileno 0,5% - colírio
Produtos para queimaduras oculares	Ácido ascórbico 10% - suspensão oftálmica; Citrato de sódio 10% e acetilcisteína 10% - colírio
Produtos para olho seco	Ciclosporina 0,05% - colírio
Citostáticos	5-fluoruracil 1 a 5% - colírio

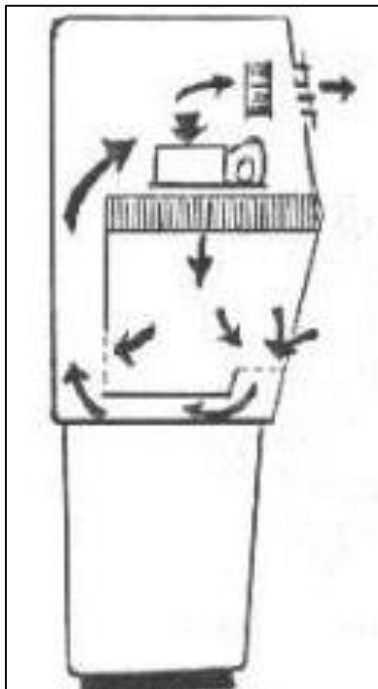
No final da manipulação, deve proceder-se à esterilização do produto final, já que qualquer contaminação poderá ser a causa de uma infeção ou até cegueira. Os métodos mais utilizados em produtos oftalmológicos são: vapor (produtos, plásticos), calor seco (embalagens de vidro), filtração em membrana (soluções), óxido de etileno (materiais secos) e radiação ionizante (materiais sólidos). O teste de esterilidade é realizado para comprovar a eficácia do método e o desempenho dos equipamentos e do pessoal envolvido na produção dos medicamentos manipulados oftálmicos. (61,65)



### 1.1.5.6. Produção de medicamentos manipulados em Oncologia

Um outro ponto onde o Farmacêutico se torna um profissional de referência, em meio hospitalar, é na produção de medicamentos citotóxicos administrados por via IV, também denominados citostáticos ou antineoplásicos. Esta atividade constitui uma prática diária, e não apenas ocasional, como sucede recorrentemente nas áreas previamente abordadas. Assim, podemos considerar os medicamentos citotóxicos como medicamentos manipulados, pois existe uma adequação (individualização) da dose de fármaco em função das necessidades de cada doente (tipo e tamanho do tumor, entre outros fatores). (66,67)

A preparação de medicamentos manipulados em Oncologia exige uma Unidade de Preparação de Citotóxicos independente do resto dos SFH. A UPC deve ser constituída por uma área de produção (sala limpa, de classe A, com uma área mínima de 10 m<sup>2</sup>, de pressão inferior, dotada de uma ou mais CFLV de classe II B, para proteção do operador) e diversas áreas de apoio (ex.: área de documentação, área de armazenamento, área de lixos), devendo ser exclusiva para a produção de citotóxicos. Se necessário, poderá ser utilizada para a preparação de outros fármacos, como formas estéreis (ex.: colírios), respeitando o vazio de câmara. (66,68)



**Figura 4:** Esquema de funcionamento de uma câmara de fluxo laminar vertical (69)



**Figura 5:** Exemplo de preparação de citotóxicos em câmara de fluxo laminar vertical (CFLV) (69)

As salas limpas e os ambientes controlados proporcionam o controlo da contaminação por partículas em suspensão no ar, em níveis apropriados para o desempenho de atividades sensíveis à contaminação, como a manipulação de citotóxicos. Ainda assim, deverá ter-se em atenção o controlo microbiológico da UPC. Para cada sala limpa, devem ser especificadas e controladas as condições em funcionamento e em repouso (temperatura de 18°C a 22°C; humidade entre 40±5% e 60±5%). Para atingir estas condições, deve ser prestada particular atenção à filtração do ar e ao número de renovações de ar adequado à remoção de partículas previstas no nível de classificação. Para ter acesso à zona crítica de trabalho, tanto as pessoas como os materiais devem atravessar vários ambientes de concentração decrescente de partículas. Assim, as zonas limpas (A) são frequentemente circundadas por outras zonas de classificação mais baixa (B, C, D). (66)



**Figura 6:** Classificação de ambientes de assepsia – zonas limpas (70)

Para preparar medicamentos citotóxicos de qualidade e com segurança, é fundamental que o pessoal envolvido esteja treinado e qualificado de acordo com sua função. Nesta área, são normalmente os Técnicos de Farmácia que efetuam a preparação dos medicamentos a administrar aos doentes oncológicos, segundo uma preparação validada pelo Farmacêutico para o doente em questão. Qualquer profissional que possa entrar em contacto direto com os citotóxicos deverá munir-se de equipamento adequado (EPI – bata e luvas esterilizadas, touca, máscara, proteção de sapatos), e ter conhecimento do local onde se encontra o kit de emergência para derrame de citotóxicos (devidamente assinalado). Estes medicamentos, depois de preparados, devem ser assinalados não só com os respetivos rótulos incluindo a data, o doente, o fármaco, a dose e o volume, mas também com uma etiqueta com a assinatura “CITOSTÁTICO” ou similar, e com outra com informações pertinentes sobre a conservação (“FRIGORÍFICO”), se aplicável. (66,68,71)

No meu estágio de FH no Hospital Santo António dos Capuchos, despendi de duas semanas na UPC, tendo a oportunidade de contactar com esta realidade. Passei pela validação de protocolos de quimioterapia, contactando também com o interior da zona de produção. Sinto que foi muito útil, não apenas como parte da minha formação enquanto futura Farmacêutica, mas também como uma ferramenta que me permitiu olhar para os citotóxicos como medicamentos manipulados, que permitem individualizar a terapêutica para cada doente.

### **1.1.6. Principais vantagens e inconvenientes da produção de medicamentos manipulados**

Como visto anteriormente, podem ser encontradas inúmeras situações para as quais a preparação de medicamentos manipulados se revela um recurso imprescindível para a prestação de cuidados de saúde. As principais vantagens da produção de manipulados são:

- a. **Individualização das dosagens:** os medicamentos provenientes da IF oferecem dosagens-padrão, que muitas vezes não acompanham as necessidades de certos grupos, como a Pediatria e Geriatria, ou doentes com comprometimento a nível renal ou hepático, tornando-se então fundamental personalizar a terapêutica de acordo com as características individuais destes grupos, sendo os manipulados a principal via de personalização da dose. (10,41)

- b. **Adequação da forma farmacêutica:** a maioria das formas disponíveis no mercado são formas sólidas, que poderão comprometer a terapêutica de alguns grupos como a Pediatria, doentes acamados ou que possam apresentar disfagia, em que as formas líquidas são as mais recomendadas; os manipulados possibilitam a preparação e dispensa de formas farmacêuticas variadas, mais adequadas às necessidades específicas de um dado doente ou grupo, como soluções ou suspensões orais, comprimidos sublinguais ou supositórios. (32,43,72)
- c. **Medicamentos indisponíveis:** os manipulados são especialmente importantes no que se refere aos medicamentos designados de “órfãos”, maioritariamente associados às doenças raras, que se sabe terem utilidade terapêutica comprovada, mas que por diversos motivos não chegam a ser introduzidos no mercado (ou são descontinuados). (53)
- d. **Intolerâncias a excipientes:** por vezes, certos doentes poderão apresentar hipersensibilidade ou alergia a determinados excipientes presentes nos medicamentos industrializados (ex.: glucose, lactose), sendo útil a preparação de manipulados isentos destas substâncias. (73)
- e. **Aroma e sabor:** certos medicamentos poderão apresentar aroma e sabor desagradáveis, o que poderá condicionar a adesão à terapêutica em determinados grupos, como os doentes pediátricos; esta adesão poderá ser incrementada através da produção de manipulados com excipientes que confirmam características diferentes ao medicamento a ser administrado. (73)
- f. **Associação de substâncias:** a manipulação permite promover associações de substâncias que não estejam disponíveis no mercado, sempre que do ponto de vista farmacoterapêutico se veja vantagem em fazê-lo; tal pode ser particularmente útil na população geriátrica, em que muitas vezes os indivíduos se encontram polimedicados, facilitando assim a administração e evitando esquecimentos. (73)
- g. **Qualidade:** este aspeto está assegurado, visto que a manipulação tem de obedecer a uma rigorosa legislação e às Boas Práticas de Manipulação. (17)
- h. **Aspetos de natureza económica:** a produção de um medicamento manipulado é feita numa quantidade exata e de acordo com a duração do tratamento de cada doente, o que permite evitar o desperdício; é também vantajosa quando os preços praticados pela IF são excessivamente elevados. (25)

No entanto, apesar de todas as vantagens que os medicamentos manipulados possam apresentar, alguns inconvenientes poderão estar-lhes inerentes:

- a. **Sem AIM:** os medicamentos manipulados produzidos em FC e nos SFH não são submetidos à avaliação de Autorização de Introdução no Mercado nem aos requisitos que a mesma exige (qualidade, segurança e eficácia), já que são preparados segundo as Boas Práticas de Manipulação. (13,68)
- b. **Reduzida Farmacovigilância:** os efeitos adversos observados não têm obrigatoriedade de serem reportados às entidades competentes, ao contrário dos medicamentos sujeitos a uma AIM. (13)
- c. **Custo para o doente:** como referido previamente, ao nível da Farmácia Comunitária, o preço final do medicamento manipulado reflete o valor dos honorários de preparação e o valor das matérias-primas e da embalagem, multiplicados pelos respetivos fatores; ainda que atendendo ao desconto associado à comparticipação, o preço a pagar pelo doente/utente poderá ser relativamente elevado. (15,20)
- d. **Estabilidade inferior/Prazo de validade curto:** os medicamentos manipulados são normalmente formulados para uso imediato; contudo, caso seja pretendido um prazo superior para a sua utilização, tal poderá não ser viável, pois a estabilidade provavelmente não será extensa. (31,74)
- e. **Contaminação:** a manipulação leva a um maior risco de contaminação, que está associado à perda de estabilidade do produto. (75)

Concluindo, é importante um grande controlo deste tipo de medicamentos e do processo de produção dos mesmos, garantindo que o benefício do seu uso se sobrepõe às eventuais desvantagens que possam acarretar, tendo em vista a grande necessidade da sua existência.

## 2. Novas abordagens à Formulação Individualizada

Cada pessoa é única, apresentando necessidades individuais no que se refere à saúde. A individualização/personalização de uma terapêutica que se adeque às mesmas, constitui um passo muito importante na promoção de um tratamento bem-sucedido. A necessidade de dosagens individualizadas surge de diferenças entre os indivíduos, como o peso, a gravidade da doença, dadas co-morbilidades, entre outras, o que possibilita minimizar potenciais efeitos adversos. (76,77)

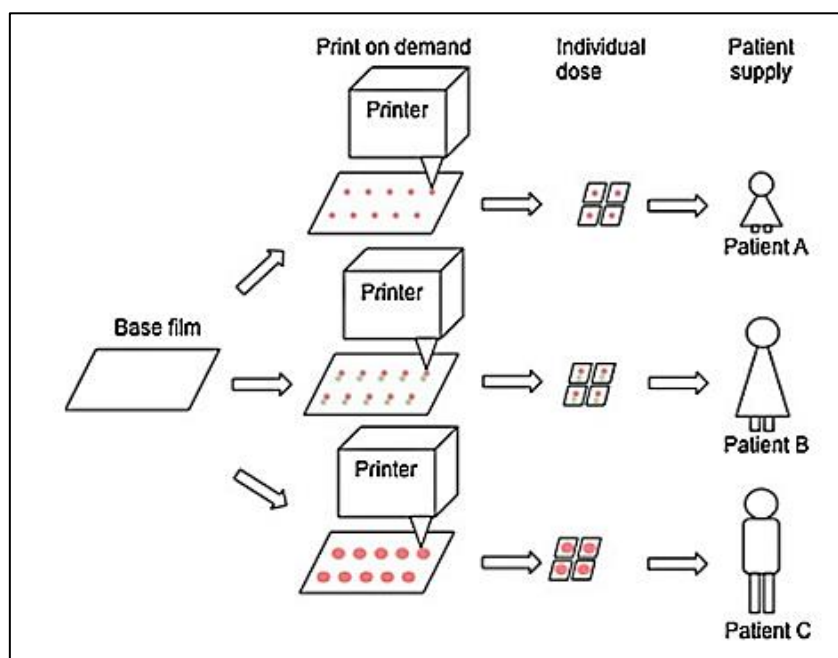
De forma a melhorar a eficiência dos fármacos e minimizar os seus efeitos adversos, foram adotadas várias estratégias na individualização da dose. Durante décadas, usaram-se formas farmacêuticas líquidas, alterando os volumes administrados. Este continua a ser o processo eleito em Pediatria (e por vezes em Geriatria), devido à facilidade de modificação da dose, além de superar as dificuldades de deglutição. Apesar das vantagens, apresentam falta de eficiência quando são necessárias doses superiores de fármaco, e existem fármacos que não podem ser administrados numa forma líquida, devido à sua baixa solubilidade. (76)

Atualmente, com o consecutivo desenvolvimento tecnológico, têm surgido novas estratégias que permitem a individualização da terapêutica para um dado indivíduo (ou grupo), em detrimento do uso de medicamentos industrializados “*One Size Fits All*”. Duas atualizações recentes nesta área são a *impressão tridimensional (3D) de medicamentos* e a chamada *medicina personalizada*. (76)

### 2.1. Impressão tridimensional (3D) de medicamentos

Os processos de fabrico convencionais envolvidos na produção de formas farmacêuticas sólidas orais (ex.: comprimidos e cápsulas) foram concebidos para larga escala, não apresentando flexibilidade na dosagem. Além disso, é necessário investir em grandes espaços de operação, equipamentos e operadores qualificados. As várias etapas envolvidas nos processos de fabrico (moagem, mistura, granulação, secagem, etc.) tornam o processo pouco flexível à personalização da terapêutica. Estes produtos, bem como o seu material de acondicionamento (primário e secundário), devem apresentar estabilidade química e física, durante meses a anos. (76,78)

Desde a criação das primeiras impressoras tridimensionais que a ambição de as poder utilizar para produzir medicamentos (ex.: formas sólidas) se fazia sentir no setor farmacêutico. Com a aprovação pela FDA do primeiro comprimido produzido por impressão 3D, o Spritam® (levetiracetam, antiepilético), este método tornou-se uma estratégia para a produção de comprimidos com características específicas que permitam a individualização da medicação para um dado doente (ou grupo), já que o elevado grau de flexibilidade e controlo da impressão 3D permite a preparação de formas com diferentes doses, a incorporação de diferentes substâncias ativas (“polypill”) e perfis de libertação complexos. Além disso, a capacidade para dispensar baixos volumes, o controlo espacial preciso (vantajoso na distribuição da SA) e a montagem camada por camada permitem composições e geometrias complexas, o que torna a impressão 3D numa oportunidade única para a preparação de formulações personalizadas que atendam às necessidades individuais dos doentes. A impressão 3D apresenta, à semelhança dos manipulados, a capacidade de preparar medicamentos no local de dispensa, o que permite doses flexíveis e individualizadas, sem o pré-requisito de uma vida útil longa, aumentando o número de opções terapêuticas disponíveis para o doente/utente. Para além de formas convencionais (comprimidos), podem ser preparadas formas como papéis ou filmes orais, utilizando uma suspensão ou solução de impressão, como demonstrado na *Figura 7*. (76–80)



**Figura 7:** Individualização na impressão 3D de formas farmacêuticas.  
(As cores vermelho e verde representam diferentes soluções de impressão.) (79)

A impressão 3D torna-se assim numa tecnologia atrativa de produção de medicamentos tridimensionais através da construção de camadas sucessivas do material usado sob o controlo de um *software*. Na sua essência, a impressão tridimensional é uma repetida e coordenada impressão bidimensional. Além dos medicamentos, já foi aplicada na produção de dispositivos médicos, implantes e regeneração tecidual. (76,77,80)

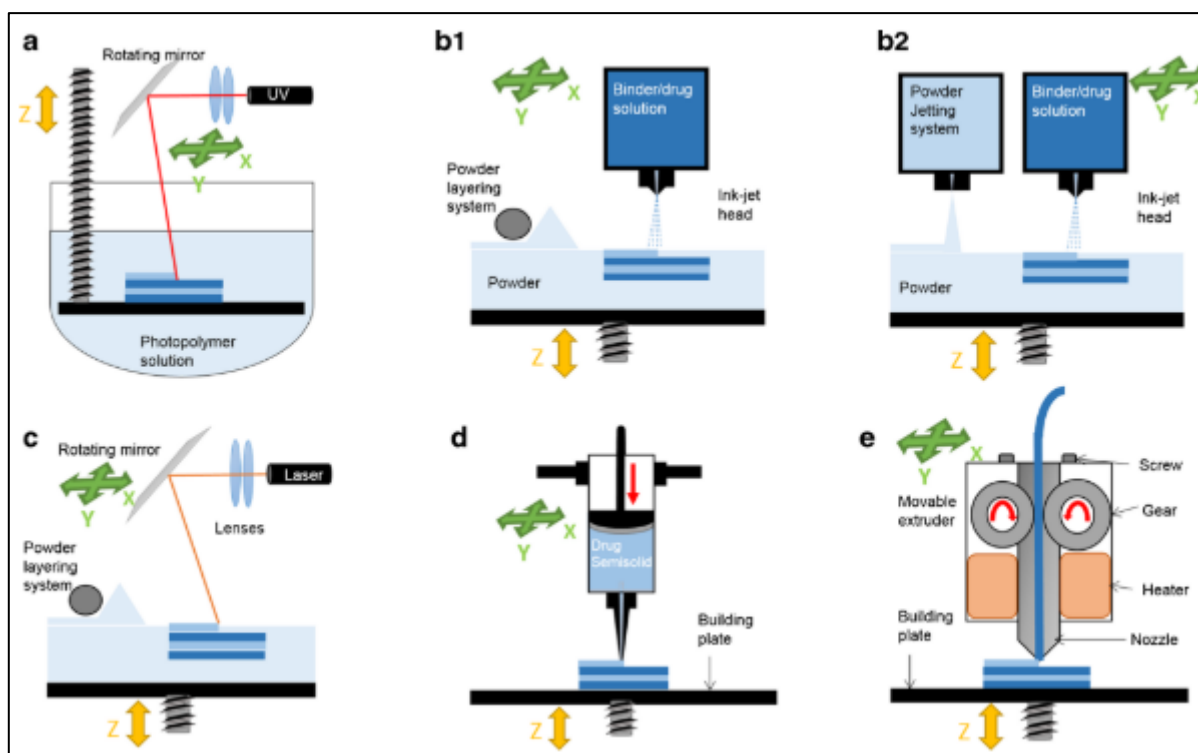
Vários mecanismos foram já utilizados em impressão 3D de medicamentos, encontrando-se resumidas na *Tabela 6* as principais técnicas. Na *Figura 8* é possível observar a representação do mecanismo de cada uma das técnicas, cujo nome está relacionado com o modo de formação da camada. (76,80)

Nem todas as técnicas permitem a produção de todo o tipo de formas, possibilitando algumas a produção de uma maior variedade de produtos, como a técnica *Powder Based 3D printing* (comprimidos, implantes, formas orodispersíveis, entre outros). A técnica *Fused deposition modelling 3D printing* permite normalmente uma menor variedade de aplicações. As principais vantagens e desvantagens das técnicas abaixo apresentadas encontram-se nos anexos (**Anexo IV**). (76)

*Tabela 6 – Principais técnicas de impressão 3D de medicamentos (76)*

Técnica	Conceito	Espessura mínima da camada
Stereolithography (SLA) 3D printing	Passagem de um laser UV sobre um líquido fotopolimerizável, camada por camada	100 µm
Powder Based (PB) 3D printing	A tinta (soluções aglutinantes ou ligantes e SA) é polvilhada sobre um leito de pó de forma bidimensional, camada por camada	200 µm
Selective Laser Sintering (SLS) 3D printing	Um feixe de laser penetra o pó e liga-o camada por camada	100 µm
Fused deposition modelling (FDM) 3D printing	Extrusão de um filamento termoplástico semi-sólido, a alta temperatura, camada por camada	100 µm
Extrusion based (EXT) 3D Printing	Extrusão de semi-sólidos sobre uma plataforma móvel, camada por camada	800 µm

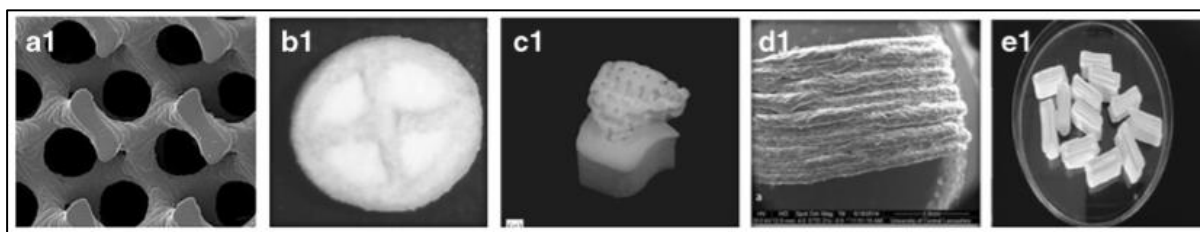




**Figura 8:** Mecanismo das várias técnicas de impressão 3D de medicamentos. (76)

a) SLA; **b1)** e **b2)** PB (Powder bed and powder jetting); c) SLS; **d)** EXT; **e)** FDM.

Na *Figura 9*, é possível observar um exemplar produzido por cada uma das técnicas.



**Figura 9:** Exemplos de formas farmacêuticas produzidas pelas técnicas de impressão 3D. (76)

**a1)** Estrutura – SLA; **b1)** Comprimido – PB; **c1)** Estrutura – SLS;

**d1)** Comprimido de libertação prolongada – FDM; **e1)** Comprimido de libertação prolongada – EXT.

Uma impressora 3D, apesar de requerer algum investimento financeiro, é um equipamento de dimensões reduzidas, o que a torna uma opção a equacionar nos SFH e até em Farmácia Comunitária, possibilitando individualizar a dose ou as dimensões da forma farmacêutica de acordo com as necessidades do doente. Ainda assim, poderá ser feita uma transposição de escala, com a passagem de produção de pequenos volumes para uma escala comercial, em processo semi-contínuo ou contínuo. (76,78,79)

Este processo poderá também apresentar algumas desvantagens, como a dificuldade de reprodutibilidade, o aspeto do produto final, a limitação no número de materiais e cores disponíveis, as etapas de tratamento pós-impressão, as diferenças na resistência mecânica (que difere com a técnica) e o facto de não serem regulamentados pela entidade competente (qualidade, segurança e eficácia), à semelhança dos medicamentos manipulados. (76,77,80)

Concluindo, o aumento do uso de tecnologias de impressão 3D na preparação de medicamentos é impulsionado por diversos fatores. Possibilita a preparação de formas farmacêuticas multifacetadas, com deposição precisa de materiais, maior controlo espacial e flexibilidade geométrica. Estes recursos permitem a formulação de produtos altamente inovadores, por exemplo, contendo várias SAs e mecanismos de libertação modificada, o que poderá aumentar a adesão em doentes com regimes terapêuticos complexos. Também é possível produzir comprimidos de dimensões inferiores, o que contorna certas dificuldades de deglutição (ex.: Pediatria e Geriatria). Além disso, havendo várias técnicas disponíveis, é possível escolher a mais adequada à forma que se pretende produzir. Ainda assim, há que ter em especial atenção que algumas características organoléticas das formas farmacêuticas produzidas por impressão 3D poderão comprometer a adesão à terapêutica. (76–79)

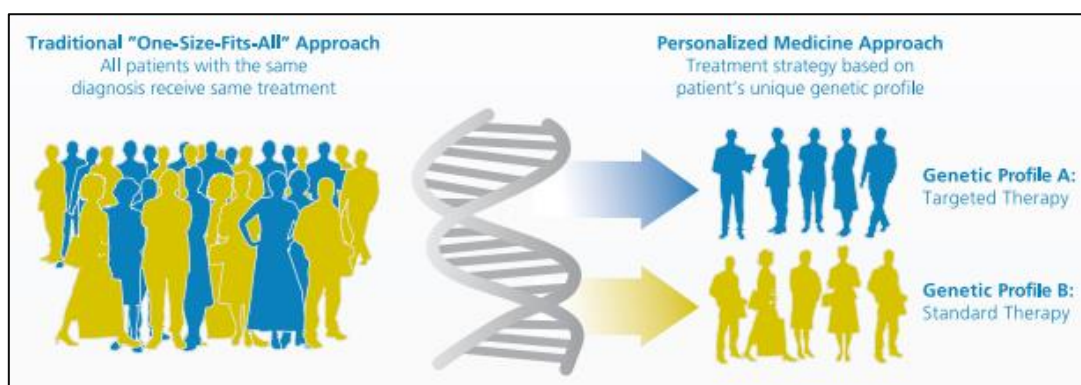
## **2.2. Medicina personalizada**

Durante os últimos cem anos, a profissão farmacêutica evoluiu significativamente, passando de um modelo centrado no medicamento, focado na formulação e dispensa, para um modelo centrado no doente, focado na personalização da terapêutica tendo em conta as características genéticas do indivíduo. Este último modelo contou também com o desenvolvimento de novos serviços oferecidos nas Farmácias Comunitárias (“Serviços Farmacêuticos”), como a medição da pressão arterial, da glicémia, do colesterol e dos triglicéridos. Atualmente, os Farmacêuticos encaram um novo desafio: a *medicina personalizada*. (81)

A medicina personalizada é “o uso de informações genéticas ou de outros biomarcadores para melhorar a segurança, a eficácia e as respostas em saúde, através de uma estratificação do risco mais direcionada, da prevenção e da medicação personalizada”, ou seja, a adaptação do tratamento médico às características individuais de cada doente, baseando-se a abordagem no seu perfil molecular e genético, que o torna suscetível a certas condições (possibilita adaptar a estratégia terapêutica certa para a pessoa certa no momento certo, com

base nas características e na informação genética de um indivíduo). Permite também prever quais os tratamentos que são seguros e eficazes para cada indivíduo e detetar uma doença num estadio precoce, o que possibilita um tratamento direcionado e eficaz. (82–84)

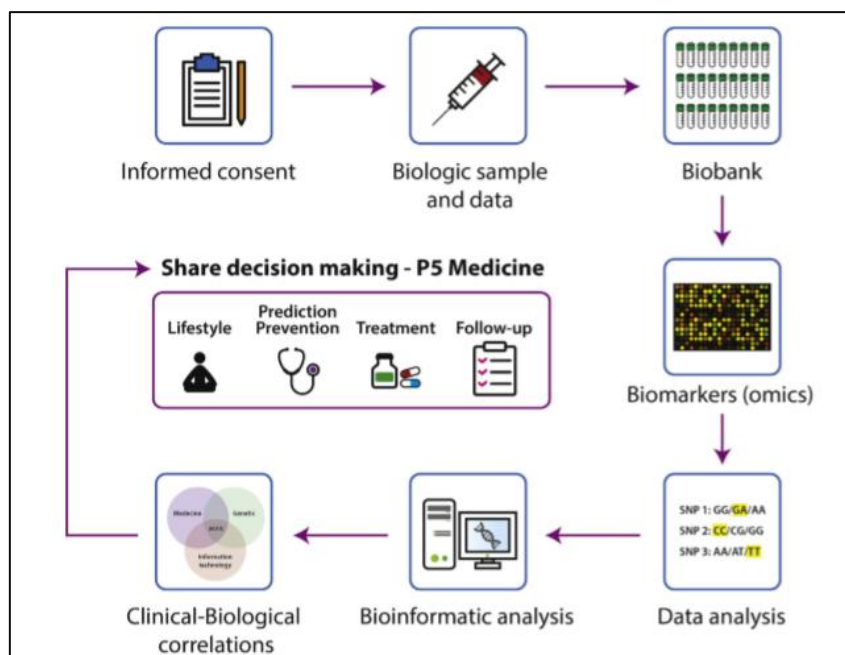
A medicina personalizada está em expansão como ferramenta clínica para a previsão, prevenção e tratamento de doenças. Os Médicos podem assim selecionar uma terapêutica ou um protocolo de tratamento baseado no perfil molecular do indivíduo, o que poderá não só minimizar os efeitos secundários e garantir um melhor resultado, como também ajudará na contenção de custos em comparação a uma abordagem de “tentativa e erro”. A medicina personalizada tem potencial para provocar alterações na maneira como vemos e gerimos problemas de saúde, podendo vir a ter um grande impacto tanto na pesquisa clínica como na assistência ao doente, que sofrerão melhorias com o desenvolvimento tecnológico. (81,82,85)



**Figura 10:** Abordagem da medicina personalizada (82)

De forma a identificar as características biológicas do doente e a sua predisposição para uma determinada doença, a medicina personalizada aplica as “*omics technologies*”, como genómica, epigenómica, proteómica, metabolómica e lipidómica, e incorpora dados reais, como o ambiente e o estilo de vida. A farmacogenética (uso do genótipo como orientação da terapêutica) é também um importante componente da medicina personalizada. A sua aplicação tem sido amplamente adotada na comunidade de hematologia/oncologia, na qual a maioria das terapêuticas se baseia numa abordagem geneticamente direcionada. Atualmente, o custo dos testes genéticos encontra-se em redução, pelo que a sua aplicação apresenta maior facilidade de implementação. A farmacogenética encontra-se neste momento em expansão para o cenário de Farmácia Comunitária, havendo vários testes farmacogenéticos implementados com sucesso. No entanto, a profissão farmacêutica tem demorado a adotar a farmacogenética clínica, o que a leva a um paradigma de “reinvenção” da profissão. O campo da medicina personalizada oferece

múltiplas oportunidades aos Farmacêuticos, que possuem conhecimentos específicos (farmacocinética, farmacodinâmica e farmacologia clínica) que os tornam os profissionais mais adequados para promover o uso da medicina personalizada como ferramenta clínica. (81,86)



**Figura 11:** Passos para implementação da medicina personalizada (87)

A medicina personalizada promete melhorar a eficácia e a segurança da farmacoterapia em doentes individuais, mas na verdade atualmente encontra-se adaptada a grupos de doentes. O seu fim não é estabelecer novos medicamentos, mas estratificar os indivíduos em subpopulações cuja resposta ao fármaco varia em função de um fator específico. Os fármacos são testados em grupos de indivíduos que partilham um dado marcador de doença, sem consideração por quaisquer outras diferenças entre eles. Uma vez aprovados, os medicamentos são prescritos para doentes que possuam o marcador da doença especificado no rótulo do medicamento. Certos grupos de doentes poderiam beneficiar com o uso desta abordagem, especialmente indivíduos portadores de doenças raras e doentes oncológicos. Por exemplo, o Trastuzumab (Herceptin®) é um fármaco extremamente útil para cerca de 20-30% dos indivíduos com cancro da mama com expressão elevada de HER2. No entanto, alguns doentes com HER2 elevado são resistentes ao fármaco devido a mutações neste gene. Assim, a caracterização molecular destes doentes, tanto ao nível genético como epigenético, permite o uso otimizado de Trastuzumab através da estratificação dos indivíduos. (83,86,88)

À medida que o ecossistema de *stakeholders* trabalha na promoção da medicina personalizada, é necessária uma colaboração dos governos para incentivar o uso generalizado destas tecnologias. O processo de regulamentação deve evoluir em resposta a avanços direcionados a grupos pequenos de indivíduos, baseados em perfis genéticos, e deve ser criada legislação que forneça incentivos para a investigação e adoção de novas tecnologias. (82)

Novos desafios serão colocados à Indústria Farmacêutica no âmbito da aplicação da medicina personalizada. Atualmente, a IF ainda não tem à sua disponibilidade incentivos para a utilização destas tecnologias, e sendo esta uma metodologia dispendiosa, encarece o processo de desenvolvimento de novos fármacos e de medicamentos. A eficácia num reduzido grupo de doentes e, conseqüentemente, o mercado limitado que um medicamento consiga alcançar, poderão ser vistos como inconvenientes aos olhos da IF. No entanto, o custo destas tecnologias encontra-se em decréscimo, o que, juntamente à devida regulamentação, poderá potenciar o uso da informação genética e dos biomarcadores para a produção de medicamentos mais individualizados às necessidades de um grupo de doentes portador de um marcador comum, procurando e desenvolvendo alternativas que integrem os biomarcadores para os quais ainda não existam medicamentos no mercado. (89)

Concluindo, a medicina personalizada tem o potencial de melhorar os *outcomes*, reduzindo os custos em saúde e no desenvolvimento de medicamentos. Esta revolução no sistema de saúde só será possível através da igual contribuição de doentes na participação em ensaios clínicos, de investigadores que desenvolvam ferramentas e analisem a informação genética, procurando sempre novos dados sobre a base molecular das doenças e desenvolvendo medicamentos dirigidos a alvos específicos, de médicos disponíveis para compreender a doença a nível molecular, de reguladores que incentivem políticas favoráveis à aplicação da medicina personalizada, e do setor de tecnologias de informação (IT), que desenvolve ferramentas eletrónicas exclusivas para recolher e proteger dados. Só assim se poderá aproveitar todo o seu potencial num sistema de saúde, permitindo uma melhor seleção da medicação e uma terapêutica direcionada, a redução de efeitos secundários, o aumento da adesão do doente, e uma melhor relação de custo-efetividade. Estima-se que no futuro, cada indivíduo, no dia do seu nascimento possa vir a receber um boletim individual com a sua informação genómica completa, o que permitiria que as equipas de saúde implementassem abordagens mais eficazes com base nessa informação. Mas sendo este um passo do futuro, há ainda várias questões éticas a carecer de resposta. (82,85,90)

## Conclusão

No século XX, o Farmacêutico começou por ganhar o seu *status* profissional na sociedade com a preparação e dispensa de medicamentos adequados às particularidades e necessidades de cada indivíduo, tendo em conta a dosagem e forma farmacêutica mais apropriada.

Com o avanço decorrente da era tecnológica, verificou-se uma grande industrialização do setor farmacêutico, tendo a maioria da população acesso a um tratamento farmacológico através dos medicamentos industrializados. Ainda assim, estes nem sempre conseguem suprir as necessidades específicas de todos os indivíduos, tendo os medicamentos manipulados uma grande relevância no que toca a colmatar estas lacunas terapêuticas do mercado. Estas necessidades surgem especialmente ao nível da Pediatria, que muitas vezes exige alterações de dose e forma farmacêutica, da Geriatria, que apresenta frequentemente co-morbilidades que exigem uma adaptação da terapêutica, e das doenças raras, cujos indivíduos poderiam não ter acesso à terapêutica de outra forma. Outras áreas em que comumente é necessária a manipulação são as especialidades de Dermatologia, que constitui grande parte das prescrições, e Oftalmologia. A manipulação e reconstituição de citotóxicos, em Oncologia, é também uma atividade necessária que ocorre diariamente nos hospitais do nosso país.

Os manipulados continuam então a ser uma ferramenta vantajosa na individualização da terapêutica, permitindo a personalização da dosagem, forma farmacêutica, características organoléticas, e, se necessário, a troca de algum componente ao qual o doente seja intolerante ou a associação de SAs. Quando o custo de um medicamento industrializado é excessivamente elevado, pode também recorrer-se aos manipulados. No entanto, apresentam um prazo de validade mais curto, uma maior probabilidade de contaminação e uma farmacovigilância mais reduzida.

Atualmente, o desenvolvimento tecnológico tem-nos levado a novas abordagens que permitem a personalização da medicação, como a impressão tridimensional (3D) de medicamentos e a medicina personalizada. Apesar de se encontrarem em desenvolvimento, estas áreas demonstram potencial como estratégias para individualização da terapêutica.

## Bibliografia

1. Ministério da Saúde. Estatuto do Medicamento - Decreto-Lei nº176/2006, de 30 de agosto. Diário Da República. 2006;Série I.
2. INFARMED, Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril. Diário Da República. 2004;Série I.
3. INFARMED, Ministério da Saúde. Medicamentos Manipulados. 2005;
4. Farinha A, Tavares P. Medicamentos Manipulados [Internet]. 2011. Available from: <https://pt.scribd.com/document/76712946/Manipulados>
5. Pearson GJ. Evolution in the practice of pharmacy - Not a revolution! CMAJ. 2007;176(9):1295–6.
6. Pita JR. Dos manipulados à indústria dos medicamentos: ciência e profissão farmacêutica em Portugal (1836-1921). Coimbra University Press. 2006.
7. International Pharmaceutical Federation. From Making Medicines to Optimising Outcomes: The evolution of a profession 1912-2012. 2012.
8. Giam JA, McLachlan AJ, Krass I. Community pharmacy compounding-impact on professional status. Int J Clin Pharm. 2011;33:177–82.
9. Wiedenmayer K, Summers R, Mackie C, Gous A, Everard M. Developing pharmacy practice: A focus on patient care. World Health Organization. 2006.
10. Pinto S, Barbosa CM. Medicamentos Manipulados em Pediatria - Estado Atual e Perspectivas Futuras. Arq Med. 2008;22(2/3):75–84.
11. Petkova V, Dimitrov M, Husain S, Lambov N, Kourtidou L, Andreevska K, et al. Extemporaneous Preparation - Specification and Types. World J Pharm Res. 2015;4(2).
12. Winckler S. Pharmacy and the value of compounding today. Hosp Pharm Eur [Internet]. 2004;(13). Available from: <http://www.hospitalpharmacyeurope.com/featured-articles/pharmacy-and-value-compounding-today>
13. Gudeman J, Jozwiakowski M, Chollet J, Randell M. Potential risks of pharmacy compounding. Drugs R D. 2013;13(1):1–8.
14. Centro Tecnológico do Medicamento. Formulário Galénico Português. 2001.
15. INFARMED, Ministério da Saúde. INFARMED - Medicamentos Manipulados [Internet]. 2016 [cited 2019 May 9]. Available from: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados>
16. INFARMED. Deliberação n.º 1985/2015 de 17 de setembro - Lista de substâncias cuja utilização na preparação e prescrição de medicamentos manipulados não é permitida e condições dessa proibição. Diário da República. 2015;2ª Série(n.º 214).
17. Ministério da Saúde. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Diário da República. 2004;Série I-B.

18. Mecart Cleanrooms. Hazardous Compounding Pharmacy (USP-800) [Internet]. 2019 [cited 2019 Aug 21]. Available from: <https://www.mecart-cleanrooms.com/applications/hazardous-compounding-pharmacy-usp-800/>
19. Absolute Pharmacy. Compound Pharmacy [Internet]. 2018 [cited 2019 Aug 21]. Available from: <https://absoluterx.com/finding-the-right-compounding-pharmacy-near-me/>
20. Ministério da Economia, Ministério da Saúde. Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho. Diário da República. 2004;Série I-B.
21. Ministério da Saúde. Despacho n.º 18694/2010, de 18 de novembro. Diário da República. 2010;2ª Série(242).
22. Pita JR, Bell V. A farmácia em Portugal nos últimos 30 anos: algumas reflexões sobre a farmácia de oficina ou comunitária. Debater a Europa. 2016;197–215.
23. Pita JR. A farmácia e o medicamento em Portugal nos últimos 25 anos. Debater a Europa. 2010;38–55.
24. Barros R. Manipulados em Farmácias Comunitárias em Portugal. Instituto Universitário Egas Moniz; 2018.
25. European Association of Hospital Pharmacists. EAHP - Compounding [Internet]. 2019 [cited 2019 Jun 19]. Available from: <http://www.eahp.eu/practice-and-policy/compounding>
26. European Association of Hospital Pharmacists. EAHP - The European Statements of Hospital Pharmacy [Internet]. 2014 [cited 2019 Jun 19]. Available from: <http://statements.eahp.eu/statements/european-statements-hospital-pharmacy>
27. European Association of Hospital Pharmacists. Common Training Framework [Internet]. 2016 [cited 2019 Jun 19]. Available from: <http://www.hospitalpharmacy.eu/general-information>
28. Conselho do Colégio de Especialidade em Farmácia Hospitalar. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar. Ordem dos Farmacêuticos, editor. 2018.
29. Pacheco AF. Estudo da produção atual de medicamentos manipulados nos hospitais portugueses. Universidade da Beira Interior - Faculdade de Ciências da Saúde; 2013.
30. Hanning SM, Lopez FL, Wong ICK, Ernest TB, Tuleu C, Orlu Gul M. Patient centric formulations for paediatrics and geriatrics: Similarities and differences. Int J Pharm. 2016;
31. Todorova A, Gugleva V, Georgieva L. Doctors' point of view on Pharmacy Compounding - Advantages and disadvantages. Int Arch Integr Med. 2016;3(2):45–50.
32. Pereira A, Miranda E, Castilho S, Futuro D, Teixeira L, Paula G. Medicamentos magistrais em recém-nascidos e crianças hospitalizados. Rev Paul Pediatr. 2016;34(4):403–7.
33. Méndez Esteban M, Antequera Rodríguez-Rabadán J, Puebla García V, Pardo de Torres J, Gallego Lago V, Herreros de Tejada A. Formulaciones orales acuosas: una administración más segura para pediatría. Rev La OFIL. 2006;16(4):15–28.



34. Buckley LA, Salunke S, Thompson K, Baer G, Fegley D, Turner MA. Challenges and strategies to facilitate formulation development of pediatric drug products: Safety qualification of excipients. *Int J Pharm.* 2018;536(2):563–9.
35. Ivanovska V, Rademaker CMA, van Dijk L, Mantel-Teeuwisse AK. Pediatric Drug Formulations: A Review of Challenges and Progress. *Pediatrics.* 2014;134(2):361–72.
36. Helin-Tanninen M. Compounding of Paediatric Oral Formulations - Extemporaneous Nifedipine Capsules, Powders and Suspensions in the Hospital Pharmacy. *Diss Heal Sci.* 2013;(199).
37. Heitman T, Day AJ, Bassani AS. Pediatric Compounding Pharmacy: Taking on the Responsibility of Providing Quality Customized Prescriptions. *Children.* 2019;6:66.
38. Standing JF, Tuleu C. Paediatric formulations - Getting to the heart of the problem. *Int J Pharm.* 2005;300:56–66.
39. Gomis Muñoz P. Preparación de las nutriciones parenterales pediátricas. *Nutr Hosp.* 2017;34(3):44–9.
40. Katoue MG. Role of pharmacists in providing parenteral nutrition support: current insights and future directions. *Integr Pharm Res Pract.* 2018;7:125–40.
41. Skolnick AH, Alexander KP. Older Adults in Clinical Research and Drug Development - Closing the Geriatric Gap. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2015;631–3.
42. Wells BG, DiPiro JT, Schwinghammer TL, DiPiro C V. *Pharmacotherapy Handbook.* 9th ed. Mc Graw Hill Education; 2015.
43. Woodland Hills Pharmacy. Geriatric Compounding [Internet]. 2017 [cited 2019 Jul 1]. Available from: <https://www.woodlandhillsparmacy.com/geriatric-compounding/>
44. Bourdenet G, Giraud S, Artur M, Dutertre S, Dufour M, Lefèbvre-Caussin M, et al. Impact of recommendations on crushing medications in geriatrics: from prescription to administration. *Fundam Clin Pharmacol.* 2015;29:316–20.
45. Logrippo S, Ricci G, Sestili M, Cespi M, Ferrara L, Palmieri GF, et al. Oral drug therapy in elderly with dysphagia: between a rock and a hard place! *Clin Interv Aging.* 2017;12:241–51.
46. European Commission. European Commission - Rare Diseases [Internet]. 2019 [cited 2019 Jul 16]. Available from: [https://ec.europa.eu/health/non\\_communicable\\_diseases/rare\\_diseases\\_en](https://ec.europa.eu/health/non_communicable_diseases/rare_diseases_en)
47. Orphanet. Orphanet - Sobre Doenças Raras [Internet]. 2012 [cited 2019 Jul 16]. Available from: <http://www.orpha.net/national/PT-PT/index/sobre-doencas-raras/>
48. Tovar I. Infarmed estuda consumo de medicamentos órfãos em Portugal - Análise 2007-2014 [Internet]. 2014. Available from: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/2219894/Medicamentos+Orfãos+2007+-+2014/8dc88b7d-8c6f-4931-b563-49989e2ba1b9>
49. Di Paolo A, Arrigoni E. Generic Substitution of Orphan Drugs for the Treatment of Rare Diseases: Exploring the Potential Challenges. *Drugs.* 2018;78(4):399–410.

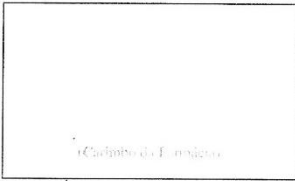
50. Dooms M, Pincé H, Simoens S. Do we need authorized orphan drugs when compounded medications are available? *J Clin Pharm Ther.* 2013;38:1–2.
51. Minghetti PM, Giudici EM, Montanari L. A proposal to improve the supply of orphan drugs. *Pharmacol Res.* 2000;42(1):33–7.
52. Orphanet. Orphanet - Sobre Medicamentos Órfãos [Internet]. 2010 [cited 2019 Jul 16]. Available from: <http://www.orpha.net/national/PT-PT/index/sobre-medicamentos-orfaos/>
53. Dooms M, Carvalho M. Compounded medication for patients with rare diseases. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1).
54. Picavet E, Cassiman D, Simoens S. Reimbursement of orphan drugs in Belgium: what (else) matters? *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9(139).
55. Kircik LH. Yes to Appropriate Compounding, No to Illegal Compounding. *J Drugs Dermatology.* 2018;17(7).
56. Nogueira M, Balteiro J, Rocha C, Rodrigues V. Medicamentos Manipulados em Farmácias Comunitárias - Que realidade? [Internet]. 2010. Available from: [http://repositorio.ipl.pt/bitstream/10400.21/1058/1/Medicamentos manipulados em farmácias comunitárias.pdf](http://repositorio.ipl.pt/bitstream/10400.21/1058/1/Medicamentos%20manipulados%20em%20farmacias%20comunitarias.pdf)
57. National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings [Internet]. 2016. Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2016-161/pdfs/2016-161.pdf>
58. Koenig MK, Hebert AA, Roberson J, Samuels J, Slopis J, Woerner A, et al. Topical Rapamycin Therapy to Alleviate the Cutaneous Manifestations of Tuberous Sclerosis Complex. *Drugs R D.* 2012;12(3):121–6.
59. Innovative Compounding Pharmacy. ICP - Compounding: Dermatology [Internet]. 2019 [cited 2019 Jul 23]. Available from: [https://www.icpfolsom.com/dermatology\\_main.html](https://www.icpfolsom.com/dermatology_main.html)
60. Sánchez-Regaña M, Llambí-Mateos F, Salleras-Redonnet M, Iglesias Sancho M, Collgros Totosaus H, Umbert-Millet P. Compounding as a Current Therapeutic Option in Dermatology. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(9):738–56.
61. Batistuzzo J, Lima Filho A. Formulações Magistrais em Oftalmologia. *Acta Farm Port.* 2011;1(1):65–76.
62. Fuentes-Irigoyen R, Cabrera AM, Riestra AC, Vila M, Dávila-Pousa C, Herreros JM, et al. Consensus SEO-SEFH of recommendations for use and compounding of ophthalmic preparations. *Farm Hosp.* 2018;42(2):82–8.
63. Corral Aragon A. La Formulación Magistral En Oftalmología: Una Necesidad Terapéutica. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2006;81:631–2.
64. Lallemand F, Schmitt M, Bourges JL, Gurny R, Benita S, Garrigue JS. Cyclosporine A delivery to the eye: A comprehensive review of academic and industrial efforts. *Eur J Pharm Biopharm.* 2017;117:14–28.

65. Malmberg GJ, Lupo R. Compounding in veterinary ophthalmology. *Vet Clin - Small Anim Pract.* 2004;34:825–38.
66. Melo Gouveia A, Silva A, Bernardo D, Fernandes JM, Martins MA, Cunha MT, et al. *Manual de Preparação de Citotóxicos.* Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farmacêuticos; 2013.
67. Carrez L, Bouchoud L, Fleury-Souverain S, Combescure C, Falaschi L, Sadeghipour F, et al. Reliability of chemotherapy preparation processes: Evaluating independent double-checking and computer-assisted gravimetric control. *J Oncol Pharm Pract.* 2015;0(0):1–10.
68. Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar. *Manual da Farmácia Hospitalar.* Ministério da Saúde. 2005.
69. Gilbert RE, Kozak MC, Dobish RB, Bourrier VC, Koke PM, Kukreti V, et al. Intravenous Chemotherapy Compounding Errors in a Follow-Up Pan-Canadian Observational Study. *J Oncol Pract.* 2018;14(5):295–303.
70. Green E, Johnston M, Trudeau M, Schwartz L, Poirier S, Macartney G, et al. Safe Handling of Parenteral Cytotoxics. *J Oncol Pract.* 2009;5(5):245–9.
71. Suzuki S, Chan A, Nomura H, Johnson PE, Endo K, Saito S. Chemotherapy regimen checks performed by pharmacists contribute to safe administration of chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract.* 2015;0(0):1–8.
72. Woodland Hills Pharmacy. Compounding for Pediatrics [Internet]. 2017 [cited 2019 Jul 1]. Available from: <https://www.woodlandhillspharmacy.com/askapharmacist/compounding-for-pediatrics/>
73. Baltazar A. Drug Compounding in Pharmacies [Internet]. VeryWell Health. 2019 [cited 2019 Jul 1]. Available from: <https://www.verywellhealth.com/what-is-drug-compounding-2663861>
74. Minghetti P, Pantano D, Gennari CGM, Casiraghi A. Regulatory framework of pharmaceutical compounding and actual developments of legislation in Europe. *Health Policy (New York).* 2014;117(3):328–33.
75. Drazen JM, Curfman GD, Baden LR, Morrissey S. Compounding Errors. *N Engl J Med.* 2012;367(25):2436–7.
76. Alhnan MA, Okwuosa TC, Sadia M, Wan KW, Ahmed W, Arafat B. Emergence of 3D Printed Dosage Forms: Opportunities and Challenges. *Pharm Res.* 2016;33:1817–32.
77. Konta AA, García-Piña M, Serrano DR. Personalised 3D Printed Medicines: Which Techniques and Polymers Are More Successful? *Bioengineering.* 2017;4(79).
78. Prasad LK, Smyth H. 3D Printing technologies for drug delivery: a review. *Drug Dev Ind Pharm.* 2015;42(7):1019–31.
79. Preis M, Breitreutz J, Sandler N. Perspective: Concepts of printing technologies for oral film formulations. *Int J Pharm.* 2015;494(2):578–84.

80. Dumitrescu IB, Lupuliasa D, Drăgoi CM, Nicolae AC, Pop A, Șaramet G, et al. The age of pharmaceutical 3D printing. Technological and therapeutical implications of additive manufacturing. *Farmacia*. 2018;66(3):365–89.
81. Kennedy MJ. Personalized medicines – are pharmacists ready for the challenge? *Integr Pharm Res Pract*. 2018;7:113–23.
82. Personalized Medicine Coalition. The Age of Personalized Medicine: What is personalized medicine ? 2019.
83. Schellekens H, Talsma H, Mastrobattista E. Making individualized drugs a reality. *Nat Biotechnol*. 2017;35(6).
84. European Medicines Agency. EMA - Personalised medicines - focus on patients and healthcare professionals [Internet]. 2017 [cited 2019 Aug 29]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/personalised-medicines-focus-patients-healthcare-professionals>
85. Mathur S, Sutton J. Personalized medicine could transform healthcare. *Biomed Reports*. 2017;7:3–5.
86. Halfmann S, Mählmann L, Leyens L, Reumann M, Brand A. Personalized Medicine: What's in it for Rare Diseases? In: *Rare Diseases Epidemiology: Update and Overview*. Springer International Publishing; 2017. p. 387–404.
87. Anaya JM, Duarte-Rey C, Sarmiento-Monroy JC, Bardey D, Castiblanco J, Rojas-Villarraga A. Personalized medicine. Closing the gap between knowledge and clinical practice. *Autoimmun Rev*. 2016;15(8):833–42.
88. Klement GL, Arkun K, Valik D, Roffidal T, Hashemi A, Klement C, et al. Future paradigms for precision oncology. *Oncotarget*. 2016;7(29):46813–31.
89. Harper AR, Topol EJ. Pharmacogenomics in clinical practice and drug development. *Nat Biotechnol*. 2012;30(11).
90. Chen R, Snyder M. Systems biology: Personalized medicine for the future? *Curr Opin Pharmacol*. 2012;12(5):623–8.

## Anexos

### Anexo I – Exemplo de Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados (retirada do Formulário Galénico Português) – Suspensão Oral de Trimetoprim a 1% (m/V) (14)

	<b>Ficha de Preparação</b>	<table border="1" style="margin: auto;"> <tr> <td colspan="3">Medicamentos anti-infecciosos</td> </tr> <tr> <td style="width: 33.33%;">A.</td> <td style="width: 33.33%;">III.</td> <td style="width: 33.33%;">2.</td> </tr> </table>	Medicamentos anti-infecciosos			A.	III.	2.																														
Medicamentos anti-infecciosos																																						
A.	III.	2.																																				
<b>Suspensão Oral de Trimetoprim a 1% (m/V)</b> <b>(FGP A.III.2.)</b>																																						
Forma farmacêutica: suspensão	Data de preparação: _____																																					
Número do lote: _____	Quantidade a preparar: _____																																					
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Matérias-primas</th> <th>Nº do lote</th> <th>Origem</th> <th>Farma-copeia</th> <th>Quantidade para 100 ml</th> <th>Quantidade calculada</th> <th>Quantidade pesada</th> <th>Rubrica do Operador e data</th> <th>Rubrica do Supervisor e data</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Trimetoprim</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1.0 g</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Solução aquosa de essência de banana a 10% (m/V)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1.0 ml</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Xarope Simples, BP2000 (FGP B.7.)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>q.b.p. 100 ml</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Matérias-primas	Nº do lote	Origem	Farma-copeia	Quantidade para 100 ml	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data	Trimetoprim				1.0 g					Solução aquosa de essência de banana a 10% (m/V)				1.0 ml					Xarope Simples, BP2000 (FGP B.7.)				q.b.p. 100 ml				
Matérias-primas	Nº do lote	Origem	Farma-copeia	Quantidade para 100 ml	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data																														
Trimetoprim				1.0 g																																		
Solução aquosa de essência de banana a 10% (m/V)				1.0 ml																																		
Xarope Simples, BP2000 (FGP B.7.)				q.b.p. 100 ml																																		
<p><i>Preparação</i></p> <p><i>Técnica A (manual)</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 80%;">1. Verificar o estado de limpeza do material a utilizar.</td> <td style="width: 20%;">Rubrica do operador</td> </tr> <tr> <td>2. Preparação de 10 ml de solução aquosa de essência de banana a 10% (m/V):</td> <td></td> </tr> <tr> <td>2.1. Pesar a essência hidrossolúvel de banana e transferir para proveta rolhada, lavando o recipiente de pesagem com água purificada.</td> <td></td> </tr> <tr> <td>2.2. Adicionar cerca de 5 ml de água purificada e agitar até à obtenção de uma solução coloidal com aspecto homogéneo.  Nota: Os 5 ml de água purificada referem-se à preparação de 10 ml de solução. A preparação de quantidades diferentes de solução implica o ajustamento proporcional da quantidade de água purificada a utilizar nesta fase do processo.</td> <td></td> </tr> <tr> <td>2.3. Completar o volume com água purificada.</td> <td></td> </tr> <tr> <td>2.4. Agitar até à obtenção de uma solução coloidal com aspecto homogéneo.</td> <td></td> </tr> </table>			1. Verificar o estado de limpeza do material a utilizar.	Rubrica do operador	2. Preparação de 10 ml de solução aquosa de essência de banana a 10% (m/V):		2.1. Pesar a essência hidrossolúvel de banana e transferir para proveta rolhada, lavando o recipiente de pesagem com água purificada.		2.2. Adicionar cerca de 5 ml de água purificada e agitar até à obtenção de uma solução coloidal com aspecto homogéneo.  Nota: Os 5 ml de água purificada referem-se à preparação de 10 ml de solução. A preparação de quantidades diferentes de solução implica o ajustamento proporcional da quantidade de água purificada a utilizar nesta fase do processo.		2.3. Completar o volume com água purificada.		2.4. Agitar até à obtenção de uma solução coloidal com aspecto homogéneo.																									
1. Verificar o estado de limpeza do material a utilizar.	Rubrica do operador																																					
2. Preparação de 10 ml de solução aquosa de essência de banana a 10% (m/V):																																						
2.1. Pesar a essência hidrossolúvel de banana e transferir para proveta rolhada, lavando o recipiente de pesagem com água purificada.																																						
2.2. Adicionar cerca de 5 ml de água purificada e agitar até à obtenção de uma solução coloidal com aspecto homogéneo.  Nota: Os 5 ml de água purificada referem-se à preparação de 10 ml de solução. A preparação de quantidades diferentes de solução implica o ajustamento proporcional da quantidade de água purificada a utilizar nesta fase do processo.																																						
2.3. Completar o volume com água purificada.																																						
2.4. Agitar até à obtenção de uma solução coloidal com aspecto homogéneo.																																						
<table border="1" style="margin: auto;"> <tr> <td>Rubrica do Director Técnico</td> <td>Data</td> </tr> </table>		Rubrica do Director Técnico	Data																																			
Rubrica do Director Técnico	Data																																					
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span>FGP 2001</span> <span>1/7</span> </div>																																						

A.III.2.

Suspensão Oral de Trimetoprim a 1% (m/V)

3. Pesar o trimetoprim e transferir para almofariz de porcelana.	
4. Adicionar, aos poucos, cerca de 70 ml de Xarope Simples, BP2000 (FGP B.7.) e misturar. Nota: Os 70 ml de xarope referem-se à preparação de 100 ml de suspensão. A preparação de quantidades diferentes de suspensão implica o ajustamento proporcional da quantidade de xarope a utilizar nesta fase do processo.	
5. Transferir a suspensão para proveta rolhada.	
6. Lavar o almofariz com xarope e juntar à proveta.	
7. Adicionar a solução aquosa de essência de banana a 10% (m/V) preparada em 2. à suspensão preparada em 4. e, entretanto, transferida para proveta rolhada, agitando vigorosamente.	
8. Completar o volume com xarope.	
9. Agitar manualmente até à obtenção de uma suspensão com aspecto homogéneo.	

10. Lavar o material utilizado.	
11. Secar o material.	

*Técnica B (mecânica)*

Rubrica do operador

1. Verificar o estado de limpeza do material a utilizar.	
2. Preparação de 10 ml de solução aquosa de essência de banana a 10% (m/V):	
2.1. Pesar a essência hidrossolúvel de banana e transferir para proveta rolhada, lavando o recipiente de pesagem com água purificada.	

Rubrica do Director Técnico

Data

Suspensão Oral de Trimetoprim a 1% (m/V)

A.III.2.

2.2. Adicionar cerca de 5 ml de água purificada e agitar até à obtenção de uma solução coloidal com aspecto homogéneo.  Nota: Os 5 ml de água purificada referem-se à preparação de 10 ml de solução. A preparação de quantidades diferentes de solução implica o ajustamento proporcional da quantidade de água purificada a utilizar nesta fase do processo.	
2.3. Completar o volume com água purificada.	
2.4. Agitar até à obtenção de uma solução coloidal com aspecto homogéneo.	
3. Limpar a hélice do agitador mecânico I com água destilada, secando-a, em seguida, com papel absorvente.	
4. Verificar o estado de limpeza do recipiente de mistura do agitador mecânico I.	
5. Pesar o trimetoprim directamente no recipiente do agitador mecânico I.	
6. Adicionar cerca de 20 ml de Xarope Simples, BP2000 (FGP B.7.) e misturar.  Nota: Os 20 ml de xarope referem-se à preparação de 100 ml de suspensão. A preparação de quantidades diferentes de suspensão implica o ajustamento proporcional da quantidade de xarope a utilizar nesta fase do processo.  Tempo de mistura: _____ Velocidade: _____	
7. Adicionar cerca de 50 ml de xarope e misturar.  Nota: Os 50 ml de xarope referem-se à preparação de 100 ml de suspensão. A preparação de quantidades diferentes de suspensão implica o ajustamento proporcional da quantidade de xarope a utilizar nesta fase do processo.  Tempo de mistura: _____ Velocidade: _____	
8. Abrir ligeiramente a tampa do recipiente e elevá-lo, de modo a que a hélice empurre o seu fundo móvel totalmente para baixo.	
9. Fechar a tampa do recipiente e baixá-lo totalmente, de modo a que hélice fique localizada na sua parte superior.	

Rubrica do Director Técnico

Data

FGP 2001

3/7



A.III.2.

Suspensão Oral de Trimetoprim a 1% (m/V)

10. Accionar o agitador durante alguns segundos, de modo a provocar o destacamento da suspensão aderida à hélice.	
11. Retirar o recipiente do agitador e transferir a suspensão para proveta rolhada.	
12. Lavar o recipiente do agitador mecânico I com xarope e juntar à proveta.	
13. Adicionar a solução aquosa de essência de banana a 10% (m/V) preparada em 2. à suspensão preparada em 7. e, entretanto, transferida para proveta rolhada, agitando vigorosamente.	
14. Completar o volume com xarope.	
15. Agitar manualmente até à obtenção de uma suspensão com aspecto homogéneo.	
16. Limpar a hélice com papel absorvente.	
17. Lavar a hélice com água corrente quente e, em seguida, com água destilada.	
18. Secar a hélice com papel absorvente.	

*Embalagem*

1. Embalar a suspensão em frasco de vidro âmbar, tipo III (FPVI)..

Material de embalagem	Nº do lote	Origem

Capacidade do recipiente: \_\_\_\_\_

Operador: \_\_\_\_\_

Rubrica do Director Técnico

Data



Suspensão Oral de Trimetoprim a 1% (m/V)

A.III.2.

**Rotulagem**

1. Proceder à elaboração do rótulo de acordo com o modelo descrito em seguida.
2. Anexar a esta ficha de preparação uma cópia, rubricada e datada, do rótulo da embalagem dispensada.

**Modelo de rótulo**

Identificação da Farmácia	Identificação do Médico prescritor
Identificação do Director-Técnico	Identificação do Doente
Endereço e telefone da Farmácia	
<b>SUSPENSÃO ORAL DE TRIMETOPRIM A 1% (m/V)</b> (FGP A.III.2.)	
100 ml de suspensão contém 1 g de trimetoprim	(Data da preparação)
Contém sacarose	(Prazo de utilização)
(Quantidade dispensada)	Conservar no frigorífico no frasco
Medicamento para administração oral	bem fechado
Agitar bem antes de usar	(Nº do lote)
	Manter fora do alcance das crianças

Operador: \_\_\_\_\_

**Verificação**

Ensaio	Especificação	Resultado		Rubrica do Operador
		Conforme	Não Conforme	
<b>1. CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS</b>				
<b>1.1. Cor</b>				
Verificar conformidade com a especificação	Suspensão incolor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>1.2. Odor</b>				
Verificar conformidade com a especificação	Suspensão com cheiro característico a banana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>1.3. Aspecto</b>				
Agitar a suspensão e verificar conformidade com a especificação	Suspensão com aspecto homogéneo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>2. pH</b>				
Imergir uma tira de papel indicador universal na suspensão até que não se verifique qualquer alteração da cor do papel. Comparar a coloração obtida com o padrão.	Entre 7 e 8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Caso disponha de um aparelho de medição de pH, imergir o eléctrodo na suspensão e registar a leitura. Leitura: _____				
<b>3. CONFORMIDADE COM A DEFINIÇÃO DA MONOGRAFIA "PREPARAÇÕES LÍQUIDAS PARA USO ORAL" DA FPVI</b>	Texto "Preparações Líquidas para Uso Oral" (FGP, Parte I, Cap. 1, 1.3 Formas Farmacêuticas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		Rubrica do Director Técnico		Data

A.III.2.

Suspensão Oral de Trimetoprim a 1% (m/V)

Ensaio	Especificação	Resultado		Rubrica do Operador
		Conforme	Não Conforme	
<b>4. QUANTIDADE</b> Antes do enchimento verificar, em proveta graduada, o volume da preparação	_____ ml ( $\pm 5\%$ ) (quantidade a preparar)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Aprovado ☐      Rejeitado ☐

Supervisor \_\_\_\_\_      \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome e morada do doente

Nome do prescriptor

Anotações

Rubrica do Director Técnico

Data

Suspensão Oral de Trimetoprim a 1% (m/V)

A.III.2.

## Cálculo do preço de venda

## MATÉRIAS-PRIMAS:

matérias-primas	embalagem existente em armazém		preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/IVA)		quantidade a usar	factor multiplicativo	preço da matéria-prima utilizada na preparação
	quantidade adquirida	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade unitária	preço			
Trimetoprim					x	x	=
Essência hidrossolúvel de banana					x	x	=
Xarope simples, BP2000 (FGP B.7.)					x	x	=
					x	x	=
					x	x	=
subtotal A							

## HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:

	forma farmacêutica	quantidade	F(€)	factor multiplicativo	valor
valor referente à quantidade base	Suspensão			x	=
valor adicional			x	x	=
subtotal B					

## MATERIAL DE EMBALAGEM:

materiais de embalagem	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade	Factor multiplicativo	valor
		x	x1,2	=
		x	x1,2	=
		x	x1,2	=
		x	x1,2	=
subtotal C				

PREÇO DO MEDICAMENTO MANIPULADO: 1,3 x (A + B + C)

+ IVA

D

dispositivos auxiliares de administração	preço unitário	quantidade	valor
subtotal E			

PREÇO FINAL: D + E

Operador \_\_\_\_\_

Supervisor \_\_\_\_\_

Rubrica do Director Técnico

Data

**Anexo II – Cálculo do valor dos honorários para cada forma farmacêutica (20)**

## 1. Formas farmacêuticas semi-sólidas:

- a. Pomadas propriamente ditas/geles/pomadas obtidas por incorporação de substâncias ativas em sistemas pré-preparados industrialmente:
  - Até 100 g -  $F \times 3$ ;
  - Cada grama adicional -  $F \times 0,01$ ;
- b. Pastas:
  - Até 100 g -  $F \times 4,5$ ;
  - Cada grama adicional -  $F \times 0,01$ ;
- c. Cremes:
  - Até 100 g -  $F \times 9$ ;
  - Cada grama adicional -  $F \times 0,015$ .

## 2. Formas farmacêuticas líquidas não estéreis:

- a. Soluções/formas líquidas obtidas por incorporação de substâncias ativas em sistemas pré-preparados industrialmente:
  - Até 100 g ou 100 ml -  $F \times 3$ ;
  - Cada grama/mililitro adicional -  $F \times 0,005$ ;
- b. Xaropes:
  - Até 100 g ou 100 ml -  $F \times 9$ ;
  - Cada grama/mililitro adicional -  $F \times 0,005$ ;
- c. Suspensões:
  - Até 100 g ou 100 ml -  $F \times 4,5$ ;
  - Cada grama/mililitro adicional -  $F \times 0,007$ ;
- d. Emulsões:
  - Até 100 g ou 100 ml -  $F \times 9$ ;
  - Cada grama/mililitro adicional -  $F \times 0,013$ .

### 3. Formas farmacêuticas sólidas:

- a. Papéis medicamentosos:
  - Até 10 unidades - F x 6;
  - Cada papel adicional - F x 0,1;
- b. Cápsulas:
  - Até 50 unidades - F x 4,5;
  - Cada cápsula adicional - F x 0,01;
- c. Pós compostos:
  - Até 100 g - F x 3;
  - Cada grama adicional - F x 0,003;
- d. Granulados:
  - Até 100 g - F x 4,5;
  - Cada grama adicional - F x 0,013;
- e. Comprimidos:
  - Até 10 comprimidos - F x 6;
  - Cada comprimido adicional - F x 0,1;
- f. Supositórios e óvulos:
  - Até 10 unidades - F x 6;
  - Cada supositório/óvulo adicional - F x 0,01.

### 4. Formas farmacêuticas líquidas estéreis:

- a. Soluções estéreis:
  - Até 100 g ou 100 ml - F x 4,5;
  - Cada grama/mililitro adicional - F x 0,005;
- b. Soluções injetáveis:
  - Até 10 ampolas - F x 6;
  - Cada ampola adicional - F x 0,1;
- c. Suspensões injetáveis:
  - Até 10 ampolas - F x 8,5;
  - Cada ampola adicional - F x 0,14.

**Anexo III – Medicamentos manipulados comparticipados pelo Serviço Nacional de Saúde, que constam no Despacho n.º 18694/2010, de 18 de novembro (21)**

*Tabela 7 – Medicamentos manipulados comparticipados pelo SNS*

Substância ativa	Forma farmacêutica
Acetato de flecainida	Solução oral, Xarope
Acetonido de triamcinolona	Gel
Ácido acético	Solução aquosa
Ácido bórico	Cápsulas vaginais, Gel, Óvulos, Pomada, Solução alcoólica saturada
Ácido fólico	Solução oral, Xarope
Ácido salicílico	Crema, Gel, Pomada, Pó cutâneo, Solução hidroalcoólica
Ácido salicílico + Alcatrão mineral	Crema, Gel, Pomada, Suspensão cutânea
Ácido salicílico + Óxido de zinco + Amido	Pasta, Pó cutâneo, Suspensão cutânea
Ácido salicílico + Ureia	Crema, Gel, Pasta, Pomada
Ácido tricloroacético	Gel, Solução alcoólica, Solução aquosa
Ácido ursodesoxicólico	Suspensão oral
Alcatrão mineral	Crema, Gel, Pasta, Pomada, Solução cutânea, Tintura
Alcatrão mineral + Óxido de zinco + Amido	Pasta
Alopurinol	Suspensão oral
Atenolol	Suspensão oral
Benzoato de metronidazol	Suspensão oral
Benzoato de sódio	Solução oral, Xarope
Bicarbonato de sódio	Cápsulas, Papéis medicamentosos, Solução aquosa
Biotina	Cápsulas, Papéis medicamentosos, Solução oral, Xarope

Captopril	Cápsulas, Papéis medicamentosos, Solução oral, Xarope
Carbamazepina	Suspensão oral
Carvedilol	Cápsulas, Papéis medicamentosos, Suspensão oral
Cetoconazol	Suspensão oral
Citrato de sódio di-hidratado + ácido cítrico mono-hidratado	Solução oral
Cloreto de potássio	Solução oral, Xarope
Cloridrato de amiodarona	Suspensão oral
Cloridrato de arginina	Cápsulas, Papéis medicamentosos, Solução oral, Xarope
Cloridrato de diltiazem	Solução oral, Xarope
Cloridrato de piridoxina	Solução oral, Xarope
Cloridrato de propranolol	Solução oral, Xarope
Cloridrato de ranitidina	Cápsulas, Papéis medicamentosos, Solução oral, Xarope
Cloridrato de tetraciclina	Solução oral, Xarope
Cloridrato de verapamilo	Solução oral
Coaltar saponinado	Tintura
Ditranol + Ácido salicílico + Óxido de zinco + Amido	Pasta
Ditranol + Alcatrão mineral + Óxido de zinco + Amido	Pasta
Enxofre (precipitado ou sublimado)	Creme, Loção, Pomada
Espironolactona	Suspensão oral
Etambutol	Cápsulas, Papéis medicamentosos
Etinilestradiol	Solução oral
Fenitoína	Suspensão oral, Xarope

Fenobarbital	Suspensão oral
Fenol	Solução aquosa
Fosfato de sódio dibásico anidro	Cápsulas, Papéis medicamentosos
Fosfato sódico de riboflavina	Solução oral
Furosemida	Solução oral, Suspensão oral
Griseofulvina	Suspensão oral
Hidrato de cloral	Solução oral
Hidroclorotiazida	Suspensão oral
Hidrocortisona	Suspensão oral
Hidroquinona	Crema, Gel
Hidroquinona + $\alpha$ -hidroxiácidos + Ácido retinóico + Hidrocortisona	Crema, Gel
Hidroquinona em associação com ácido glicólico e/ou ácido kójico e/ou ácido fítico	Crema, Gel, Pomada
Iodeto de potássio	Solução oral
Iodo	Solução aquosa, Solução alcoólica, Solução hidroglicérica
Isoleucina	Cápsulas, Papéis medicamentosos
Lamotrigina	Suspensão oral
Maleato de enalapril	Solução oral
Messalazina	Cápsulas, Papéis medicamentosos
Metotrexato	Suspensão oral
Minoxidil	Solução oral
Nifedipina	Suspensão oral, Xarope
Nitrato de prata	Solução aquosa
Nitrofurantoína	Cápsulas, Papéis medicamentosos, Suspensão oral
Óleo de cade	Loção, Pomada



Omeprazol	Suspensão oral
Óxido de zinco + Amido	Pasta
Permanganato de potássio	Solução aquosa
Peróxido de benzoílo + Enxofre	Gel
Pirazinamida	Suspensão oral
Pirimetamina	Cápsulas, Papéis medicamentosos
Podofilino	Gel, Pomada, Solução alcoólica, Solução oleosa
Prednisolona	Suspensão oral
Prednisona	Suspensão oral
Propiltiouracilo	Suspensão oral
Resorcina + Ácido salicílico	Solução alcoólica
Riboflavina	Cápsulas, Papéis medicamentosos, Suspensão oral
Sais de zinco	Cápsulas, Papéis medicamentosos, Solução oral, Xarope
Solução de Albright	Solução oral
Solução de Joulie	Solução oral
Solução de Shohl	Solução oral
Sulfato de hidroxicloroquina	Cápsulas, Papéis medicamentosos, Solução oral
Tintura de alcatrão mineral + Óxido de zinco	Loção aquosa, Loção hidroalcoólica
Tocoferol	Cápsulas, Papéis medicamentosos
Trimetoprim	Suspensão oral, Xarope
Ureia	Gel, Pomada
Valina	Cápsulas, Papéis medicamentosos

## Anexo IV – Vantagens e desvantagens das principais técnicas de impressão 3D de medicamentos (76)

*Tabela 8 – Vantagens e desvantagens das principais técnicas de impressão 3D de medicamentos*

Técnica	Vantagens	Desvantagens
Stereolithography (SLA) 3D printing	Objetos de tamanho sub-micron e camadas de tamanho deci-micron; Alta precisão e resolução (superior a todas as outras técnicas de impressão 3D)	Necessário tratamento pós-impressão; Risco carcinogénico de oligómeros e algumas resinas; Equipamento dispendioso; Tempo de impressão elevado
Powder Based (PB) 3D printing	Grande escolha de materiais de partida; Processo de temperatura ambiente; Matriz mais porosa em comparação com a compressão convencional, com o tempo de desintegração mais rápido	Necessária secagem pós-impressão; Friabilidade e dureza comprometidas para os comprimidos de desintegração rápida; Requer um equipamento especializado em pó
Selective Laser Sintering (SLS) 3D printing	A microestrutura interna e a porosidade são altamente controláveis e reprodutíveis; Um único objeto pode ser produzido de forma a conter várias porosidades e microestruturas	Desperdício significativo de pó; Necessário processo de acabamento pós-impressão; Elevado nível de energia pode degradar os materiais iniciais
Fused deposition modelling (FDM) 3D printing	Unidades de impressão de baixo custo e amplamente disponíveis; Não são necessários mais processos; Produto mecanicamente resistente, com friabilidade negligenciável; Uniformidade elevada dos produtos	Temperatura elevada pode degradar os materiais iniciais; Requer preparação dos filamentos antecipadamente; Confinado a polímeros termoplásticos
Extrusion based (EXT) 3D Printing	Processo de temperatura ambiente; Diferentes perfis de libertação num único comprimido; Maior capacidade para fármacos	Baixa dureza e elevada friabilidade; Necessária secagem pós-impressão; A resolução da impressão é limitada; Dificuldade em controlar o fluxo de semi-sólidos através do bocal